ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS PARA O CLÍNICO

Walter Tavares

TERCEIRA EDIÇÃO
REVISTA E ATUALIZADA

Atheneu

Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico

Terceira edição

Infectologia

Alves – Dicionário Médico Ilustrado Inglês-Português
APM-SUS – O Que Você Precisa Saber sobre o Sistema Único de Saúde
APM-SUS – Por Dentro do SUS
Atala – UNIFESP – Manual do Clínico para o Médico Residente
Auxiliadora – Prevenção de Contágio no Atendimento Odontológico – Novos Paradigmas e Protocolos de Atendimento
Basílio – ATLAIDS – Atlas de Patologia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Belda Júnior – Doenças Sexualmente Transmissíveis
Bogossian – Choque Séptico
Brandão Neto – Prescrição de Medicamentos em Enfermaria
Bricks (Soc. Ped. SP) – Doenças Infecciosas – Manejo e Prevenção
Carvalho Argolo – Guia de Consultório - Atendimento e Administração
Cimerman – Atlas de Parasitologia
Cimerman – Condutas em Infectologia
Cimerman – Medicina Tropical
Cimerman – Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais
Clemax – Tuberculose na Infância e na Adolescência 2ª ed.
Cornelius e Rasslan – Infecções em Cirurgia
Costa Vaz e Diniz – Infecções Congênitas e Perinatais
David Neves – Atlas Didático de Parasitologia 2ª ed.
Decourt – A Didática Humanista de um Professor de Medicina
De Carli – Parasitologia Clínica – Seleção de Métodos e Técnicas de Laboratório para o Diagnóstico dos Parasitas Humanos 2ª ed.
Doyle Maia – Faculdade Nacional de Medicina
Drummond – Dor – O Que Todo Médico Deve Saber
Drummond – Medicina Baseada em Evidências 2ª ed.
Elias Knobel – Memórias em Espanhol
Elieser Silva – Manual de Sepse
Farhat – Imunizações – Fundamentos e Prática 4ª ed.
Farhat, Carvalho e Succi – Infectologia Pediátrica 3ª ed.
Farhat e Kopelman – Infecções Perinatais 3ª ed.
Fernandes – Infecção Hospitalar – Suas Interfaces na Área de Saúde (2 vols.)
Focaccia – Tratado de Hepatites Virais 2ª ed.
Gilvan – A Tuberculose sem Medo
Gilvan – Tuberculose: Do Ambulatório à Enfermaria 3ª ed.
Goldenberg – Coluna: Ponto e Vírgula 7ª ed.
Gottschall – Do Mito ao Pensamento Científico 2ª ed.
Gottschall – Pilares da Medicina
Hospital Israelita Albert Einstein – Protocolos de Conduta do Hospital Israelita Albert Einstein
Jansen – Pneumo AIDS
Jansen – Pneumopatias Intersticiais Difusas
Jatene – Medicina, Saúde e Sociedade
Jopling – Manual de Hanseníase 2ª ed.
Kavanagh – Manual de Procedimentos em Central de Material e Esterelização
Knobel – Memórias Agudas e Crônicas de uma UTI
Knobel – Série Terapia Intensiva
Vol. 5 Infectologia e Oxigenoterapia Hiperbárica
Krugman – Doenças Infecciosas em Pediatria
Kuhn – O Pé Diabético
Lacaz – Imunopatologia Tropical
Levin Dias – Antimicrobianos – Um Guia de Consulta Rápida
Lopes – Clínica Médica – Equilíbrio Ácido-base e Distúrbio Hidroeletrolítico 2ª ed.

SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Outros livros de interesse

Lottenberg – A Saúde Brasileira Pode Dar Certo
Macambira – Febre Prolongada de Origem Obscura
Maciel e Serra – Tratado de Queimaduras
Marcopito Santos – Um Guia para o Leitor de Artigos Científicos na Área da Saúde
Marinella – Atualização e Reciclagem em AIDS Pediátrica
Marinella – Manejo Clínico da AIDS Pediátrica
Medronho – Epidemiologia 2ª ed.
Milech e Oliveira – *Diabetes Mellitus* – Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar
Monteleone e Valente – Infectologia em Ginecologia e Obstetrícia
Morales – Terapias Avançadas – Células Tronco
Morrone e Fiuza de Mello – A Tuberculose
Neves – Atlas Didático da Parasitologia
Neves – Parasitologia Dinâmica 2ª ed.
Neves – Parasitologia Humana 11ª ed.
Nitrini – A Neurologia Que Todo Médico Deve Saber 2ª ed.
Nogaroto – Desinfecção e Esterilização
Novais – Como Ter Sucesso na Profissão Médica – Manual de Sobrevivência 3ª ed.
Padoveze – Coleta de Espécimens Clínicos para Diagnóstico Microbiológico
Perrotti-Garcia – Curso de Inglês Médico
Perrotti-Garcia – Dicionário Português-Inglês de Termos Médicos
Perrotti-Garcia – Grande Dicionário Ilustrado Inglês-Português de Termos Odontológicos e de Especialidades Médicas
Prade – Método de Controle das Infecções Hospitalares Orientado por Problemas
Porto – Infecções Sexualmente Transmissíveis na Gravidez
Protásio da Luz – Nem Só de Ciência se Faz a Cura 2ª ed.
Ramires – Didática Médica – Técnicas e Estratégias
Rosemblat e Wroclawski – HPV na Prática Clínica
Rossi e Andreazzi – Resistência Bacteriana
Rossi e Andreazzi – Resistência Bacteriana (em Espanhol)
Segre – A Questão Ética e a Saúde Humana
Silva e Friedman – Sepse
Silvia Vargas – Faculdade de Medicina 200 Anos
Soc. Bras. Clínica Médica – Série Clínica Médica Ciência e Arte
Lopes – Equilíbrio Ácido-base e Hidroeletrolítico 2ª ed. revista e atualizada
Tavares – Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos 3ª ed. (anexo: brochura com as principais tabelas posológicas e de eficácia terapêutica)
Tavares – Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias
Trabulsi – Microbiologia – 5ª Edição
UIP – HIV/AIDS – Perguntas e Respostas
Veronesi – Tratado de Infectologia (2 vols.) 2ª ed.
Veronesi e Focaccia – Retroviroses Humanas – Doenças Associadas ao HTLV – Etiologia, Patogenia, Patologia Clínica, Tratamento e Prevenção
Veronesi e Focaccia – Retroviroses Humanas – HIV/AIDS – Etiologia, Patogenia, Patologia Clínica, Tratamento e Prevenção
Veronesi e Focaccia – Hepatites Virais
Viana Leite – Fitoterapia – Bases Científicas e Tecnológicas
Vilela Ferraz – Dicionário de Ciências Biológicas e Biomédicas
Vincent – Internet – Guia para Profissionais da Saúde 2ª ed.
Walter Tavares – Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico (Livro Texto e Livro Tabelas)
Walter Tavares – Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias 2ª ed.
Xenon – Xenon 2008 – O Livro de Concursos Médicos (2 vols.)
Zago Covas – Células-tronco

Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico

Terceira edição

Edição Revista e Atualizada

Walter Tavares

Professor Titular do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos, da Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO), Teresópolis; Professor Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), da Fundação Educacional Oswaldo Aranha (FOA), Volta Redonda; Professor Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Medicina da Universidade Severino Sombra, Vassouras; Professor Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) (aposentado); Professor Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (aposentado); Mestre e Doutor em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Especialista em Higiene e Medicina Tropical (DTM&H), pela Liverpool School of Tropical Medicine, University of Liverpool; Membro Titular da Seção de Medicina da Academia Nacional de Farmácia

Acompanha Livreto com
24 Tabelas de "Consultas Rápidas"

Atheneu

EDITORA ATHENEU

São Paulo — *Rua Jesuíno Pascoal, 30*
Tels.: (11) 6858-8750
Fax: (11) 6858-8766
E-mail: edathe@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — *Rua Bambina, 74*
Tel.: (21) 3094-1295
Fax: (21) 3094-1284
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Belo Horizonte — *Rua Domingos Vieira, 319 Conj. 1.104*

CAPA: Paulo Verardo
PRODUÇÃO EDITORIAL: Rosane Guedes

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Tavares, Walter
Antibióticos e quimioterápicos para o clínico/Walter Tavares. – 3. ed. rev. e atual. -- São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

Bibliografia.

1. Antibióticos 2. Clínica médica 3. Quimioterápicos anti-infecciosos I. Título.

CDD-61.7
09-01083 NLM-QV 350

Índices para catálogo sistemático:

1. Antibióticos: Farmacologia e terapêutica 61.7
2. Quimioterápicos anti-infecciosos: Farmacologia e terapêutica 61.7

ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS PARA O CLÍNICO – 3ª edição – Revista e Atualizada – 1ª Reimpressão
Tavares, Walter

©Direitos reservados à Editora ATHENEU — São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte, 2015

Colaboradores

Gustavo Albino Pinto Magalhães

Professor Adjunto da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Mestre e Doutor em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz; Gerente do Programa de DST AIDS e Hepatites Virais da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro

Luiz Henrique Conde Sangenis

Professor Adjunto da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA) da Fundação Oswaldo Aranha (FOA), Volta Redonda; Professor Adjunto da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Valença; Mestre em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias) pela Universidade Federal Fluminense (UFF); Doutor em Medicina Tropical pelo Instituto Oswaldo Cruz

Marcelo Eduardo Moreira Goulart

Médico Infectologista; Mestre em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Vera Lúcia Lopes dos Reis

Professora Adjunta da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) (aposentada); Professora Adjunta da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (aposentada); Mestre em Medicina (Dermatologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Thelma Flosi Gola

Médica Infectologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado de Rio de Janeiro (UERJ); Médica da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro; Mestranda em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz

Dedicatórias

Para Antônio e Diamantina,
a origem.

Para Therezinha,
o suporte e a companheira.

Para Luciana e Lucas,
a continuidade.

Para Leonardo,
sempre presente.

Com afeto

Apresentação da 3ª Edição

Há 40 anos publiquei a primeira edição do *Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina*, o livro que originou a série de publicações sobre a temática da terapêutica antimicrobiana e antiparasitária que desenvolvi ao longo desse período. Três edições do *Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina*, uma edição do *Manual de Quimioterápicos Anti-infecciosos*, três edições do *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos* e, agora, a terceira edição do *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*. Nomes diferentes para obras publicadas em diferentes conjunturas, mas com o conteúdo dirigido à divulgação e à atualização do conhecimento sobre os fármacos utilizados no tratamento de infecções causadas pelos agentes infecciosos: vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos.

Tive, nesse trajeto, que buscar apoio em colegas que contribuíram com seu conhecimento e sua generosidade para tornar este livro atual, em uma área da sabedoria humana que se caracteriza pela constante introdução de novos fármacos. A colaboração desses mestres infectologistas enriqueceu a construção deste livro e, por sua contribuição, sou grato à Profª Vera Lúcia Lopes dos Reis, que participou dos capítulos sobre drogas antifúngicas e drogas antimicobactérias; ao Prof. Marcelo Eduardo Moreira Goulart, na realização dos capítulos sobre drogas antifólicas, quinolonas e oxazolidinonas; ao Prof. Luiz Henrique Conde Sangenis, pela participação nos capítulos sobre drogas antiprotozoárias e drogas antimaláricas; ao Prof. Gustavo Albino Pinto Magalhães e à Dra. Telma Flosi Gola, pela atualização do capítulo sobre drogas antirretrovirais.

A dinâmica da terapêutica anti-infecciosa, compreendendo fármacos com ação antiviral, antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária e anti-helmíntica, se realiza de maneira tão veloz, que é necessária a antevisão dos medicamentos que serão disponíveis para a terapia humana em um futuro próximo. É o que procurei realizar nessa nova edição.

Ademais, novos protocolos terapêuticos para as doenças infecciosas, resultantes de trabalhos científicos originais ou de revisões de condutas, obrigam os que lidam com essas doenças – e, eu diria, todos os médicos – a se manterem atualizados sobre os antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos.

Um tema de importância no uso terapêutico dos antimicrobianos refere-se às interações medicamentosas. Considerando que, com freqüência, pacientes medicados com fármacos anti-infecciosos utilizam, concomitantemente, outras substâncias medicamentosas, é necessário antever e prever interações que possam prejudicar o resultado da terapia ou causar malefício ao paciente. Sem querer esgotar o assunto, por demais vasto, nessa edição

apresentamos um capítulo sobre interações medicamentosas dos antimicrobianos e, no capítulo sobre drogas antirretrovirais, retornamos ao tema, discutindo especificamente as interações com esses fármacos.

Como em outras edições, este livro é dirigido ao estudante de medicina e de outras áreas da atenção à saúde, bem como ao médico que no seu atendimento cotidiano em ambulatórios, emergências, enfermarias ou em consultórios, emprega fármacos com ação antimicrobiana e antiparasitária.

Como disse em edição anterior, o que amealhei de conhecimento ao longo de minha vida como docente de Medicina e como Médico, sinto-me no dever de distribuir. E, associada a essa experiência, procurei nessa nova edição, junto com meus colaboradores, rever, atualizar e buscar as inovações no campo da terapia anti-infecciosa. Espero ser útil nesse mister.

Aos colaboradores desta edição do *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*, a minha gratidão e a minha homenagem.

À Editora Atheneu agradeço a renovada confiança e o suporte na publicação dessa obra.

Agradeço aos amigos e aos leitores por sua deferência e por sua crítica, que possibilitou que eu permanecesse na jornada.

Ao Dr. Paulo Rzezinski, meu editor e meu amigo, agradeço o prefácio dessa edição. Com Paulo Rzezinski tenho uma relação de amizade que se estende há 40 anos, reforçada ao longo do tempo pela admiração, pela compreensão e pela estima que une os amigos.

À minha família sou grato pelo apoio e afeto constante.

Sou grato a Deus.

WALTER TAVARES

Abril de 2014

Apresentação da 2ª Edição

Nas três últimas décadas, o progresso médico observado no tratamento das doenças neoplásicas, imunológicas e hematológicas tem permitido uma maior sobrevida de inúmeros pacientes com doenças potencialmente letais. Ademais, a atenção diferenciada ao paciente idoso e ao recém-nascido, o desenvolvimento de técnicas de assistência ventilatória e outros cuidados intensivos, associados com novos métodos de cuidado fisioterápico e nutricional possibilitam a recuperação de enfermos com doenças graves. Por outro lado, muito desse progresso tem contribuído, junto a outros elementos, para alterações nas defesas orgânicas, que atuam como fatores predisponentes ou, mesmo, a causa principal para o aumento de infecções por microrganismos oportunistas, muitos deles participantes da microbiota do homem.

A introdução e o desenvolvimento da terapêutica antimicrobiana, inicialmente com os quimioterápicos antimicrobianos e depois com os antibióticos, provocaram uma radical modificação na evolução das doenças infecciosas, muitas delas de comportamento grave e prognóstico reservado. Contudo, desde o início da terapia antimicrobiana se tem conhecimento da possibilidade dos microrganismos desenvolverem mecanismos de resistência às drogas antimicrobianas, resistência essa observada sobretudo em bactérias e fungos no ambiente hospitalar. Tais microrganismos são responsáveis por graves infecções nos pacientes hospitalizados, muitos deles com alterações em sua resistência orgânica, incluindo o sistema imunitário. Na atualidade, a resistência a drogas antimicrobianas é descrita em praticamente todas as espécies de bactérias, conhecendo-se detalhes dos mecanismos de aquisição da resistência e os mecanismos moleculares da manifestação da resistência.

A descoberta de novas substâncias antimicrobianas constituiu-se em um dos caminhos mais explorados por cientistas, sobretudo da indústria farmacêutica, na luta contra microrganismos resistentes. Procurou-se desenvolver antimicrobianos naturais, semissintéticos e sintéticos que não sofressem a ação dos mecanismos de resistência dos microrganismos. Acrescente-se, ainda, a descoberta de substâncias capazes de inibir os mecanismos bioquímicos da resistência, com isso restaurando a atividade antimicrobiana de determinada droga contra microrganismos resistentes. Exemplos nesse sentido foram a descoberta das carbapenemas, com amplo espectro de ação e resistência à ação da maioria de beta-lactamases produzidas por microrganismos gram-negativos; e o desenvolvimentos de triazóis antifúngicos ativos contra fungos com natural resistência a outras substâncias antimicóticas. Ressalte-se, ainda, a introdução dos inibidores de beta-lactamases, substâncias que restauram a atividade de antibióticos beta-lactâmicos contra microrganismos produ-

tores de determinados tipos de beta-lactamases, especialmente os bacilos gram-negativos. Ademais, busca-se a descoberta de drogas com espectro de ação mais abrangente, capazes de atuar sobre diferentes patógenos que possam estar envolvidos na gênese de uma mesma síndrome infecciosa. Notável exemplo desse progresso terapêutico é a azitromicina, macrolídeo capaz de atuar contra pneumococos e hemófilos, germes envolvidos na gênese de infecções respiratórias em criança abaixo de cinco anos, atividade essa não partilhada pela eritromicina, antibiótico padrão da classe dos macrolídeos. Outros exemplos são as fluoroquinolonas da terceira geração, como o levofloxacino e o moxifloxacino, capazes de atuar sobre pneumococos, hemófilos, clamídias, micoplasmas e legionelas, os patógenos mais envolvidos como causa de pneumonia comunitária em adultos, especialmente os com doença pulmonar prévia.

Um outro motivo da busca de novos antimicrobianos está na descoberta de drogas com melhor perfil farmacocinético do que as drogas tradicionais. Nesse sentido, surgiram antimicrobianos com melhor absorção por via oral, como a clindamicina; drogas com meia-vida mais prolongada, permitindo seu emprego em dose única diária ou a cada 12 horas, como a azitromicina, o moxifloxacino e a ceftriaxona; substâncias com adequada concentração terapêutica no líquido cefalorraquiano, úteis no tratamento de pacientes com meningoencefalites, exemplificadas pela cefotaxima e pela ceftriaxona.

Um terceiro motivo para a descoberta de novos antimicrobianos está representado pelo encontro de substâncias com melhor tolerabilidade e menor toxicidade que as drogas mais antigas, com isto oferecendo maior segurança ao tratamento das doenças infecciosas. Entre os exemplos existentes, destaca-se a descoberta da teicoplanina, glicopeptídeo com melhor perfil farmacocinético que a vancomicina e com melhor tolerabilidade, permitindo seu uso por via intramuscular, e menor toxicidade. Outros exemplos são os macrolídeos, claritromicina e azitromicina, com melhor tolerabilidade gastrintestinal que a eritromicina.

Constata-se, porém, que nos últimos 10 anos poucos são os antimicrobianos lançados pela indústria farmacêutica que se revelaram realmente progresso na atividade contra microrganismos resistentes. A tigeciclina e a linezolida, em relação às infecções bacterianas, e a caspofungina, o voriconazol e o posaconazol, em relação às micoses, são as substâncias mais expressivas e diferenciadas que se tornaram realidade no Brasil.

Um quadro particular de avanço na terapêutica antimicrobiana é constituído pelas drogas antirretrovirais, que rapidamente vêm se sucedendo. Assim, foram descobertos novos inibidores da transcriptase reversa do HIV, como a entricitabina e a etravirina, e novos inibidores da protease do vírus como o lopinavir e o atazanavir. E, mais recentemente, o progresso na área dos antirretrovirais conduziu à introdução de substâncias inibidoras da fusão do HIV ao receptor CD4, inibidoras da integrase e inibidoras da entrada do HIV, ao bloquearem correceptores que participam do processo infectivo do vírus.

Em que pese o avanço na descoberta de novos antimicrobianos, paralelamente observa-se o surgimento de microrganismos com mais variados mecanismos de resistência, e, mais preocupante, surgindo no meio extra-hospitalar. São exemplos o aumento da ocorrência de infecções por estafilococos resistentes à meticilina e oxacilina adquiridas na comunidade, os CA-MRSA; a maior difusão de pneumococos resistentes às penicilinas; a maior resistência de bacilos gram-negativos entéricos isolados de infecções comunitárias; e a elevação de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana com múltipla resistência aos antirretrovirais.

Ao apresentar a primeira edição do livro *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*, em 2006, afirmei que tinha o propósito de levar o conhecimento sobre as substâncias utilizadas na terapia das doenças microbianas e parasitárias de maneira mais objetiva e que estivesse atualizada para os médicos e os formandos em Medicina. A aceitação dessa obra, trouxe-me a responsabilidade de rever, corrigir e atualizar o seu conteúdo, o que faço, agora, apresentando a segunda edição, transcorrido o curto espaço de tempo de três anos.

Continuei a contar com a colaboração dos professores Vera Lúcia Lopes dos Reis, com os capítulos sobre drogas antifúngicas e drogas antimicobactérias; Marcelo Eduardo Moreira Goulart, com os capítulos sobre drogas antifólicas, bem como sobre quinolonas e oxazolidinonas; Luiz Henrique Conde Sangenis, com os capítulos sobre drogas anti-helmínticas, antiprotozoárias e antimaláricas; e Gustavo Albino Pinto Magalhães, com os capítulos sobre drogas antivirais e drogas antirretrovirais. Como na primeira edição, a participação desses infectologistas enriqueceu a construção desse livro com sua personalidade e conhecimento. A esses mestres e amigos, por quem tenho o mais profundo apreço, sou grato pela contribuição e rendo a minha homenagem.

Em algum momento de minha vida acadêmica já me defini como um semeador. Dentro de minhas limitações, é o que tenho procurado fazer em relação à difusão do conhecimento sobre substâncias antimicrobianas e antiparasitárias, ou como um organizador e participante de uma obra sobre as doenças infecciosas. O que amealhei de conhecimento ao longo de minha vida como docente de Medicina e como Médico, sinto-me no dever de distribuir. Não é muito. Mas, ainda que pouco, espero possa ajudar os que se formam na profissão médica. Foi esse o caminho que escolhi.

Permaneço grato à Editora Atheneu por se encarregar da publicação da segunda edição deste livro, já elaborado com a atual ortografia da língua portuguesa. E agradeço aos meus amigos, aos meus críticos e à minha família, pelo apoio que possibilitou que eu permanecesse na jornada.

Aos médicos, entrego este livro: *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*, feito com vontade de ajudar. Aos estudantes de escolas médicas, a quem dediquei minha vida, espero poder contribuir para sua formação profissional, desejando que sejam praticantes da Medicina, com humanidade, ética e sabedoria.

WALTER TAVARES

Verão de 2009

Apresentação da 1ª Edição

A evolução da terapêutica antimicrobiana e antiparasitária é um fenômeno espantoso, atordoante, admirável em razão do desenvolvimento da química, da microbiologia, da parasitologia e da farmacologia; da necessidade de drogas ativas contra agentes infecciosos emergentes, com diferenciadas características biológicas, e da reemergência de microrganismos e parasitas multicelulares, que têm baixa sensibilidade aos medicamentos existentes; da rápida mudança de sensibilidade dos microrganismos às drogas antimicrobianas conhecidas. A incessante procura de substâncias ativas contra agentes infecciosos e que apresentem melhor perfil farmacocinético e farmacodinâmico traduz-se na introdução de novas substâncias antimicrobianas e antiparasitárias, que se tornam disponíveis para a dispensação aos pacientes. Ao mesmo tempo, são notáveis as novas informações que se agregam ao conhecimento já adquirido sobre medicamentos pregressos.

Para o profissional médico, o acúmulo de conhecimentos disponíveis, em seu campo profissional, nos tempos modernos, é surpreendente, e somente possível de ser acompanhado por cérebros privilegiados. Mesmo considerando a democratização da informação e a acessibilidade promovida pelos modernos meios de comunicação internacional, necessita o médico de fontes ágeis, práticas, confiáveis e responsáveis de adquisição de conhecimento sobre uma matéria. E falo aqui do livro.

Não creio que o livro algum dia deixará de existir. Ele é o repositório do conhecimento, da ideia, da poesia, da diversão, da estimulação, do espírito que acompanha o homem e a ele pertence. E o profissional médico necessita do livro, se for Médico.

Há alguns anos, tenho-me interessado no estudo das substâncias antimicrobianas e antiparasitárias que atendem ao médico em sua terapêutica das doenças infecciosas e parasitárias. Deste interesse, surgiram os livros *Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina*, *Manual de Quimioterápicos Anti-infecciosos* e *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos*. Neste último, fiz a junção dos temas sobre antibióticos e quimioterápicos em um volume, seguindo o modelo adotado nas obras antecedentes. Este proceder resultou em um livro volumoso que recebeu críticas por ser de difícil transporte, conter detalhes sobre os medicamentos de pouca aplicação prática e incluir informações que muitas vezes tinham interesse somente histórico. Tais objeções com frequência foram oriundas de estudantes de Medicina, a quem o livro foi dedicado. As críticas foram recebidas com atenção e respeito. E, em razão dessa atenção e desse respeito, e considerando a finalidade que orientou meus primeiro escritos – semear conhecimento sobre antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos com uma visão prática do uso das drogas –, apresento aos médicos e futuros médicos esta nova obra.

É um novo livro. Fundamentado, certo, no *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*, mas com propósito mais específico; o de levar o conhecimento sobre as substâncias utilizadas na terapia das doenças microbianas e parasitárias de maneira mais objetiva e que esteja atualizada para os médicos e os formandos em Medicina.

Em meu devaneio sobre a construção deste livro ficou clara, para mim, a trilha a seguir e o resultado esperado do trabalho empreendido. Um livro que contivesse informações científicas sobre a terapia anti-infecciosa que atendesse à necessidade prática do clínico. Clínico na acepção ampla de seu significado: o médico que atende os pacientes, seja qual for o seu campo específico de atuação.

Em meu imaginário, pensei no médico que, atendendo a um enfermo, estabeleceu o diagnóstico de uma doença infecciosa e sabe qual a terapêutica a ser estabelecida. Mas gostaria de ter informações sobre os medicamentos indicados, seu efeito sobre o agente infeccioso e seu mecanismo de ação, diferentes opções frente a um patógeno mais resistente aos antimicrobianos e efeitos adversos potenciais com o emprego da droga. Imaginei o médico frente ao seu paciente estabelecendo a melhor terapêutica para ele, aquele paciente, raciocinando sobre as alternativas existentes que melhor se adequassem à sua faixa etária, às restrições de sua saúde, às interações medicamentosas porventura existentes com as drogas escolhidas e a dose do medicamento mais adequada ao enfermo.

E que estas informações pudessem estar disponíveis num livro que tratasse dos fármacos utilizados na terapia anti-infecciosa, não com a visão farmacológica somente, mas com sua aplicabilidade terapêutica específica, considerando, sempre, o paciente.

Este é o livro que agora apresento. Contei com o auxílio de amigos que colaboraram na revisão, correção, redação e atualização de alguns capítulos, especificamente a Profª Vera Lúcia Lopes dos Reis, com os capítulos sobre drogas antifúngicas e drogas antimicobactérias; o Prof. Marcelo Eduardo Moreira Goulart, com os capítulos sobre sulfonamidas, sulfonas e pirimidinas, quinolonas e oxazolidinonas; o Prof. Luiz Henrique Conde Sangenis, com os capítulos sobre drogas antiprotozoárias e drogas antimaláricas; o Prof. Gustavo Albino Pinto Magalhães, com os capítulos sobre drogas antivirais e drogas antirretrovirais. A participação destes mestres infectologistas enriqueceu a construção deste livro com sua personalidade e conhecimento, e a eles presto a minha homenagem e o meu agradecimento.

Na discussão dos capítulos sobre drogas específicas, foram mencionadas as apresentações comerciais dos produtos farmacêuticos disponíveis no Brasil, situando se o medicamento pertence à RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), sua apresentação genérica, quando existente, e a especialidade farmacêutica de referência segundo a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) do Ministério da Saúde do Brasil. As drogas citadas como pertencentes à RENAME foram obtidas no endereço eletrônico da Anvisa, em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/essencial.htm, segundo atualização de 2002. A relação de especialidades farmacêuticas de referência foi obtida no endereço eletrônico da Anvisa, em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/lista.pdf, atualizada em 10 de janeiro de 2006. A informação sobre medicamentos genéricos foi obtida no site Consulta Remédios, disponível em: http://www.consultaremedios.com.br. Neste último endereço, é possível obter informação sobre medicamentos similares e o custo das diferentes formas de apresentação dos produtos farmacêuticos.

Repetindo palavras que já escrevi, este é um livro dedicado ao médico e ao estudante de Medicina. Ao médico e ao formando em Medicina que lida com pacientes, em seu trabalho no cotidiano dos ambulatórios e do consultório particular, nas enfermarias, nos serviços de pronto-atendimento, nos centros e postos de saúde. Dedicado ao médico e ao formando em Medicina que queiram utilizar antimicrobianos e antiparasitários de maneira racional, em indicações precisas e em doses corretas. Uma fonte por meio da qual possam saber sobre efeitos adversos e interações desses medicamentos e disponham de informação sobre os medicamentos específicos e suas apresentações disponíveis no Brasil.

O resultado do trabalho empreendido é aqui apresentado. Com humildade, espero ter atingido o objetivo desejado. À Editora Atheneu sou devedor de mais esta prova de confiança, ao se encarregar da publicação deste livro. Aos meus amigos, retribuo com amizade. Aos meus críticos, o meu agradecimento por permitir o aprimoramento de meu trabalho. À minha família, a dívida das horas roubadas, que só o afeto pode pagar. Ao Prof. Francisco Orniudo Fernandes, amigo fraterno, minha gratidão por ter aceitado a tarefa de redigir o prefácio do livro. Aos médicos entrego esta obra, feita com vontade de ajudar. Aos estudantes de Medicina, minha esperança de encontrá-los nas estradas da vida, praticando a Medicina com ética e sabedoria.

WALTER TAVARES

Verão de 2006

Prefácio da 3ª Edição

Corria o ano de 1973. Eu, então, era um jovem médico completando apenas dois anos após o término do meu curso de pós-graduação. Prestava assessoria à, na época, denominada Livraria Atheneu, indicando com outros colegas sêniores os livros passíveis de serem publicados.

Em dia ou mês que me fogem à memória, recebo um jovem docente da Universidade Federal Fluminense. Tem nas mãos uma brochura. Seu título: *Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina*. Trabalho um tanto quanto artesanal, sugerindo trabalho editorial incipiente. O nome do autor: Walter Tavares.

Surgia, naquele tão singular momento, uma parceria editorial de sucesso, de características próprias por sobrelevar o tradicional *status* autor-editora. Ascendia à dimensão de uma fraterna e afetuosa relação pessoal, verdadeiramente uma amizade de sólidos e consistentes laços, cuja força alongou-se com o tempo e até hoje, neste ano de 2014, não só perduram, mas, de minha parte, assumiram profunda admiração pelo autor: docente, pesquisador clínico, médico e renomado didata. Sua preocupação: o estudo e o ensino de antibióticos e quimioterápicos, cujos horizontes dilataram-se ao longo dos anos, ao ponto de seus trabalhos tornarem-se textos de leitura obrigatória para o mais exigente infectologista e de consulta diária para os clínicos e demais especialistas que prescrevem antibióticos e quimioterápicos.

Falar da obra é falar do autor, na medida em que se evoca a máxima latina: *"O homem é filho de suas obras"*. Ou seja, a qualidade do autor e a sua produção literária constituem atributos, sem sombra de dúvida, sua melhor referência.

Acompanhemos, pois, essa evolução.

A partir do *Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina*, com a primeira edição datada de 1973, e após sucessivas reimpressões e novas edições, o Professor Walter, em 1990, une dois de seus livros – *Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina* e *Manual de Quimioterápicos Anti-infecciosos*, este publicado em 1985 – e surge o inédito *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos,* cujos dois grupos de medicamentos encerram única e solitária identidade: o combate à infecção.

Este, então, novel trabalho, constrói o seu percurso através de inúmeras reimpressões e edições, e é sucedido, em 2002, pelo *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*, que alcança, em 2014, a atual 3ª edição.

Não me atenho, aqui, a outras obras do autor, como o seu vitorioso *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias*, no marco de sua 3ª edição.

Sabe-se a terapêutica anti-infecciosa ser presente em todo ambiente médico clínico, cirúrgico, emergencial e intensivista – comum a adultos, crianças e idosos, doentes agudos e crônicos – não obstante, por sua magnitude, repercute mais além, como na saúde pública, em tempos de epidemias e endemias. Dir-se-á inexistirem limites médicos e, quiçá, epidemiológicos para sua utilização.

Seus avanços impressionam mercê de laboriosas e demoradas pesquisas para a síntese de novos fármacos, objetivando maior efeito de ação antimicrobiana e antiparasitária, menor toxicidade e optimização farmacocinética de decisiva eficácia sobre os agentes infecciosos resistentes.

Esses avanços mostram-se tão velozes que, a cada dia, a região fronteiriça da clássica diferenciação entre antibióticos e quimioterápicos ganha espaço tênue, como que volatiliza-se gradualmente.

Em consequência, compreende-se a importância médica deste trabalho, podendo-se, aqui, com toda certeza, afirmar não haver sobre o tema, na literatura médica brasileira, livro mais completo, mais minucioso e mais abrangente.

Contempla, de um lado, os quimioterápicos, cuja uma das mais importantes características está relacionada com o seu amplo espectro: o mesmo fármaco apresenta-se indicado para mais de uma afecção. É o caso das sulfonamidas, com ação antibacteriana, antifúngica e antiprotozoária, que, quando de sua feliz associação ao trimetoprim, tem sua ação antimicrobiana potencializada, tornando-se, essa associação, medicação de primeira escolha para o tratamento da infecção pelo *Pneumocystis jiroveci*, ou uma das opções terapêuticas principais nas infecções por *Stenotrophomonas maltophilia* e pelo estafilococo resistente à oxacilina.

De outro, os antibióticos com todo seu cortejo: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, aminoglicosídeos, glico e lipopeptídeos, rifamicinas, lincosamidas, cloranfenicol, tetraciclinas e tantos outros.

O livro, preliminarmente, introduz o leitor em conceitos e descrições fundamentais para o estudo e a administração de antibióticos: sua classificação, teste de sensibilidade *in vitro*, mecanismos de ação, resistência bacteriana, efeitos adversos, interações medicamentosas e critérios para seu uso racional.

Agrega, ainda, indicações mais específicas, como drogas ativas contra micobactérias, protozoários (com tópico específico sobre os antimaláricos), helmintos, fungos e vírus (incluindo ampla revisão sobre os antirretrovirais).

O trabalho do Professor Walter e de considerados professores que o acompanharam nesta edição, por sua vastidão e amplitude, faz-se impossível de ser por completo comentado, ao se considerar as limitações expositivas de um prefácio.

Não obstante, duas questões pontuais devem ser respondidas: Qual o segredo dos conhecimentos do autor? Qual o segredo da excelência de sua didática?

– Seus conhecimentos advêm do longo e regular estudo sobre o tema através da literatura médica especializada: livros, atualizações, teses, monografias e outras fontes bibliográficas; presentemente, incluindo-se a pesquisa eletrônica. Daí, a facilidade do Professor Tavares penetrar na intimidade das fórmulas químicas, ao tempo de discorrer com toda leveza os mecanismos de ação dos fármacos, e o metabolismo das bactérias e dos parasitas.

– Seus conhecimentos chegam da insubstituível conjugação da pesquisa clínica para a aferição da literatura existente sobre anti-infecciosos. Aqui, a prática médica, associada à

criteriosa observação clínica, complementada pelos exames subsidiários, indica e corrige a literatura, ou melhor, a teoria.

Nesse sentido, cita-se o grande clínico inglês *Sir* William Osler:

"Praticar medicina na falta de conhecimentos teóricos é lançar-se ao mar sem bússola. Praticar medicina apenas com conhecimentos teóricos é sequer navegar."

Chega-se, assim penso, à resposta da primeira indagação, a que se segue a segunda:

– Sua didática é explicada por sua longa atividade docente. Por mais de 40 anos leciona de modo ininterrupto, criando carisma, penetrando com facilidade no mundo prescrutador de seus jovens alunos, o que o investiu numa espécie de paraninfo cativo dos estudantes de graduação. Suas aulas não são apenas teóricas, em frente a uma lousa ou de uma tela de *datashow*, pelo contrário, vivencia com os pacientes, à beira do leito, as dúvidas e os questionamentos que lhe são apresentados. Ensina também na prática, fazendo emergir de sua experiência clínica de dezenas de anos de observação e raciocínio diagnóstico todo o seu imenso cabedal, que generosamente oferece aos seus pupilos, qual água límpida brotando da nascente. Na ausência de pacientes, busca novos caminhos e recursos didáticos, construindo casos clínicos associados a imagens.

– Mediante seu esforço docente, conquistou a titulação de Professor Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal Fluminense (UFF) e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Sem jamais interromper sua vocação, atualmente leciona no Curso de Medicina da Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO), no Curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), no Curso de Medicina da Universidade Severino Sombra (Vassouras) e, até então, no Curso de Medicina da Universidade Gama Filho.

Não sei se o Prefácio se alonga, mas, honestamente, falar da inteireza de didata, médico e pessoa invulgar que é o Professor Walter Tavares transcende as limitações do estilo literário discursivo, tímido e pequeno para tal. Talvez a metáfora alcance essa transcendência.

Nessa tentativa, socorro-me de Fernando Pessoa, em seu heterônimo Ricardo Reis (*Acções de Interlúdio*, *Odes* de Ricardo Reis, 414); reproduzindo, assim, ao epílogo deste Prefácio, o que penso, do agora, permito-me chamar, amigo Walter:

"Para ser grande, sê inteiro,
Nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és
no mínimo que fazes.
Assim, em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive."

Esta é a inteireza do Professor Walter Tavares.

Rio de Janeiro, abril de 2014

DR. PAULO RZEZINSKI

Diretor-Médico
Editora Atheneu

Prefácio da 1ª Edição

Cada livro que se escreve é uma semente de saber que se planta. O Professor Walter Tavares tem uma missão; é um grande semeador de sementes na Medicina.
Acompanho a brilhante trajetória do ilustre mestre no campo do ensino e da pesquisa médica há 26 anos, quando tive o prazer de conhecê-lo, presidindo uma sessão de temas livres, na qual apresentei um trabalho sobre tétano, no Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, em Natal-RN.

Ano passado, tive a grata satisfação de ser convidado para participar como seu colaborador do livro *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias*, que é um sucesso editorial.

Admiração e amizade: estas são as mais fortes razões que me fizeram aceitar o honroso convite do Professor Walter Tavares, para prefaciar o seu mais novo lançamento científico, o livro *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*, que conta com a participação de renomados colaboradores de instituições universitárias do Rio de Janeiro.

Trata-se de uma importante obra, construída a partir do seu projeto pioneiro, que foi a edição do *Manual de Antibióticos para o Estudante de Medicina*, posteriormente acrescentado pelo *Manual de Quimioterápicos Infecciosos*, e substituídos pelo revisado e ampliado *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*.

Composto de 30 capítulos, o atual compêndio abrange a introdução ao estudo dos antibióticos e quimioterápicos, com suas classificações, mecanismos de ação, resistência microbiana e seus efeitos adversos, e o enfoque preciso do uso criterioso dos antimicrobianos, seu emprego profilático e suas indicações em situações especiais.

Em seguida, em cada capítulo, o autor apresenta uma resumida história da evolução dos antimicrobianos, relatando as suas origens, a partir das substâncias naturais, com as suas aplicabilidades no campo médico-farmacêutico, até o desenvolvimento de novos produtos semissintéticos e sintéticos, com amplo espectro de ação.

Este novo livro vem contribuir com informações práticas e objetivas, como nos trabalhos anteriores, para o manuseio com mais segurança do arsenal terapêutico disponível para o clínico, especialmente no campo das infecções e parasitoses.

Visa, também, à utilização correta dessas drogas, facilitando a labuta diária do estudante de Medicina e do residente.

A simplificação das informações sobre a farmacologia e os mecanismos de ação das substâncias empregadas torna a leitura mais atraente para uma melhor aprendizagem científica.

Nos capítulos do livro, são dissecadas as principais indicações clínicas, administrações e doses dos antimicrobianos, as interações medicamentosas, as reações colaterais e apresentações comerciais, com a inclusão de informes sobre o produto e especificação de genérico, ou o nome comercial, com a respectiva indústria farmacêutica, situando inclusive, se o medicamento pertence à Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais).

Graças ao apoio científico-cultural da Editora Atheneu, nasce mais uma valiosa contribuição à medicina brasileira.

Parabenizo o Professor Walter Tavares e seus colaboradores por esta árvore plantada no árduo terreno da Medicina.

João Pessoa-PB, fevereiro de 2006

FRANCISCO ORNÍUDO FERNANDES
Professor Adjunto da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).
Especialista em Infectologia pelo Instituto de Infectologia Emília Ribas, SP.
Presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Napoleão Laureano – João Pessoa/Pb.

Sumário

1 Introdução ao Estudo dos Antimicrobianos, *1*

2 Classificação dos Antibióticos, *11*

3 Testes de Sensibilidade *In Vitro*, *17*

4 Mecanismos de Ação dos Antimicrobianos, *23*

5 Resistência Bacteriana, *37*

6 Efeitos Adversos dos Antimicrobianos, *57*

7 Interações Medicamentosas dos Antimicrobianos, *65*

8 Critérios para o Uso Racional dos Antimicrobianos, *87*

9 Uso de Antimicrobianos em Situações Especiais, *101*

10 Uso Profilático dos Antimicrobianos, *145*

11 Penicilinas e Inibidores de Beta-Lactamases, *177*

12 Cefalosporinas, *207*

13 Carbapenemas e Monobactâmicos, *231*

14 Aminoglicosídeos, *241*

15 Glicopeptídeos e Lipopeptídeos, *269*

16 Rifamicinas, *281*

17 Macrolídeos, Azalídeos, Cetolídeos e Estreptograminas, *295*

18 Lincosamidas, *317*

19 Cloranfenicol e Tianfenicol, *327*

20 Tetraciclinas e Glicilciclinas, *337*

21 Drogas Antifólicas. Sulfonamidas, Sulfonas e Diaminopirimidinas, *347*

22 Quinolonas, *371*

23 Oxazolidinonas, *389*

24 Drogas Ativas contra Micobactérias, *395*

25 Drogas Antiprotozoárias, *407*

26 Drogas Antimaláricas, *433*

27 Drogas Anti-helmínticas, *455*

28 Drogas Antivirais, *471*

29 Drogas Antirretrovirais, *495*

30 Drogas Antifúngicas, *551*

31 Outros Antibióticos e Quimioterápicos, *591*

Apêndices, *609*

Índice Remissivo, *645*

1 CAPÍTULO

Introdução ao Estudo dos Antimicrobianos

HISTÓRICO

O homem e os micróbios partilham uma vida em comum que se perde na sombra do tempo, e, certamente, desde a pré-história, os micróbios provocam doença no homem. Entretanto, as causas dessas doenças só começaram a ser descobertas no século XIX, a partir de 1878, graças, sobretudo, aos trabalhos de Pasteur e Koch, e de seus contemporâneos, que demonstraram a origem infecciosa de várias enfermidades do homem e de outros animais.

Embora só recentemente a natureza infecciosa de muitas doenças tenha sido descoberta, a história da humanidade tem mais de 50.000 anos e desde longo tempo o homem utiliza substâncias para combater as infecções. Chineses, hindus, babilônios, sumérios e egípcios empregavam plantas medicinais e seus derivados, e, também, produtos de origem animal, como a gordura, toucinho, mel, ou de origem mineral, como o sal de cozinha e sais ou óxidos simples, contendo cobre, antimônio, chumbo e outros.

As primeiras descrições sobre o uso de antimicrobianos datam de 3.000 anos, quando os médicos chineses usavam bolores para tratar tumores inflamatórios e feridas infectadas, e os sumérios recomendavam emplastros com uma mistura de vinho, cerveja, zimbro e ameixas. O valor terapêutico desta última mistura, certamente, era decorrente da ação antimicrobiana do álcool contido no vinho e na cerveja, e do ácido acético contido no zimbro. Já o valor dos bolores, possivelmente, devia-se à ação de antibióticos produzidos pelos fungos neles presentes e absolutamente desconhecidos naquela época. Aliás, as propriedades terapêuticas dos fungos existentes nos mofos e bolores foram também aproveitadas pelos médicos indianos antigos, que há mais de 1.500 anos recomendavam a ingestão de certos mofos para a cura de disenterias, pelos índios norte-americanos, que utilizavam fungos para o tratamento das feridas, e pelos maias, que também usavam fungos para o tratamento de úlceras e infecções intestinais. Até mesmo Hipócrates, que viveu cerca de 400 anos antes de Cristo, empregava a lavagem de ferimentos com vinho, para evitar a infecção, e recomendava o uso de bolores tostados para o tratamento das doenças genitais femininas.

Utilizados de maneira empírica na época, sabe-se hoje em dia que várias plantas e produtos indicados na Antiguidade e na Idade Média apresentam propriedades anti-infecciosas graças a substâncias presentes em sua composição. É assim que a romã (*Punica granatum*), utilizada como anti-helmíntico desde a mais remota Antiguidade, e referida por Dioscórides (40-90 d.C.) em sua *De Materia Medica* (a primeira farmacopeia escrita), deve suas propriedades a alcaloides denominados peletierinas, presentes, sobretudo, na casca da raiz. A cebola e o alho contêm a alicina, e o rabanete contém a rafanina, substâncias com ação antimicrobiana e antiparasitária. O vinho, utilizado por Hipócrates para a lavagem de ferimentos e pelas legiões romanas sob a forma de compressas, exerce efeito antibacteriano e antiviral devido à ação do álcool e de polifenóis existentes em sua composição. Já o mel, utilizado em bandagens, exerce efeito antisséptico graças à sua alta osmolaridade, desidratando as bactérias, e à liberação de água oxigenada, letal para os

microrganismos. Da mesma maneira, a geleia real, segregada por abelhas-obreiras e alimento das abelhas-rainhas, exerce ação antimicrobiana, podendo ter ação tópica em feridas infectadas. O uso de bandagens com mel ou, em versão mais moderna, com açúcar constitui-se num eficaz método de tratamento de feridas cirúrgicas infectadas. Merece ainda destaque a mistura de gorduras com cinza, com o que se produz um dos mais importantes degermantes utilizados na limpeza do ambiente e na higienização pessoal – o sabão.

Durante a Idade Média, substâncias de origem vegetal, animal e mineral continuaram a ser usadas sem o conhecimento maior de suas propriedades químico-farmacêuticas, confundindo-se frequentemente a Medicina com a magia. As doenças eram atribuídas aos miasmas, aos maus espíritos, aos humores defeituosos do corpo humano (sangue, bile), à realização de atos maldosos e, nessa época de obscurantismo, a prática médica pouco evoluiu. Pelo contrário, métodos violentos eram utilizados no tratamento das doenças, empregando-se as sangrias profusas, os purgantes violentos, os vomitórios enérgicos e as cirurgias mutilantes, muitas vezes acompanhados de fórmulas mágicas e preces misteriosas. Tais métodos de tratamento permaneceram em uso até o século XIX, acrescidos, porém, de novas drogas introduzidas na prática médica após o ano de 1500.

Embora o uso de substâncias químicas e derivados de plantas seja tão antigo quanto a humanidade, somente a partir do século XVI, com o desenvolvimento da alquimia, as drogas medicinais passaram a ser obtidas por métodos laboratoriais. Data dessa época o emprego do mercúrio para o tratamento da sífilis, introduzido por Fracastorius; a difusão do uso terapêutico dos sais de antimônio, potássio e arsênio, e de tinturas de plantas, popularizados por Paracelso; o surgimento do ácido clorídrico, do amoníaco e de substâncias orgânicas como os fenóis e cresóis. O maior conhecimento dos métodos laboratoriais permitiu, também, o estudo das plantas com propriedades terapêuticas, procurando-se isolar os seus princípios ativos. De início, as substâncias experimentadas (fenóis, formol e outras) revelaram-se eficazes na destruição dos germes, mas sem aplicabilidade na terapêutica anti-infecciosa, pela sua toxicidade para seres superiores. Logo, porém, a pesquisa planejada conduziu à descoberta das primeiras substâncias que, usadas em doses adequadas, eram capazes de destruir os microrganismos sem destruir a vida humana. Desta forma, instalaram-se, no final do século XIX, as condições materiais e científicas que permitiram o nascimento da moderna quimioterapia.

Uma das primeiras substâncias antimicrobianas assim descoberta foi a quinina, obtida de uma árvore chamada cinchona, existente no Peru e de ação notável na terapêutica da malária. Seu uso já era conhecido desde 1633, empregada sob a forma de pó da casca da cinchona para o tratamento de febres; mas só em 1820 a substância ativa, a quinina, foi isolada laboratorialmente. Outra substância também isolada de plantas foi a emetina, utilizada contra a amebíase e obtida da raiz da ipecacuanha, um arbusto nativo do Brasil e usado pelos indígenas no tratamento das diarreias. Nos dias atuais, substâncias com atividade antimicrobiana originadas de plantas voltam a interessar os cientistas, considerando a possibilidade de seu emprego na terapêutica de infecções virais, bacterianas, protozoárias e helmínticas, ou mesmo como estimuladoras imunitárias. O exemplo maior é a notável ação antimalárica dos derivados da artemisinina, o princípio ativo da *Artemisia annua*, planta utilizada por chineses há mais de 2.000 anos no tratamento da malária.

A demonstração, no século XIX, da origem infecciosa de várias doenças estimulou a pesquisa no sentido de se descobrir substâncias específicas no combate aos germes. Em resultado dessas pesquisas, no início do século XX, surgiram os primeiros quimioterápicos de ação sistêmica. Os trabalhos pioneiros nesse campo devem-se a Paul Ehrlich, que elaborou as teorias sobre a ação das drogas antimicrobianas (ligação a receptores específicos na célula sensível) e estabeleceu os princípios básicos da quimioterapia (a droga deve ter ação seletiva sobre o agente agressor em dose tolerada pelos tecidos do hospedeiro agredido). Ehrlich e seus colaboradores, no Instituto Experimental de Frankfurt, dedicaram-se ao estudo da ação antimicrobiana de um composto do arsênico chamado atoxil. Tais estudos permitiram a descoberta da ação antissifilítica

do 606º composto derivado do atoxil, um arsenobenzol denominado Salvarsan®, o qual foi introduzido por Ehrlich em 1910 para a terapêutica da sífilis e da febre recorrente. Graças aos trabalhos de Ehrlich (Fig. 1.1), verificou-se ser possível a obtenção de novos produtos por meio de transformações químicas em substâncias básicas, o que conduziu à descoberta e síntese química dos derivados sulfamídicos, utilizados inicialmente como corantes. Por tais descobertas, iniciando a moderna terapêutica das infecções, Ehrlich é considerado o pai da quimioterapia.

As descobertas de Ehrlich e de seus colaboradores revolucionaram a terapêutica e provocaram o desenvolvimento da pesquisa e da indústria químico-farmacêutica, objetivando a obtenção de novas substâncias medicamentosas sintetizadas em laboratório. A finalidade principal era a de se obter drogas ativas contra os microrganismos, mas de baixa toxicidade para o homem, de tal modo que pudessem ser utilizadas nas infecções sistêmicas.

Em 1912, Gaspar Vianna, notável pesquisador brasileiro, demonstrou que o tártaro emético (tartarato de antimônio e potássio) apresentava atividade terapêutica na leishmaniose tegumentar, iniciando, assim, o tratamento racional das doenças parasitárias. Mais tarde, esse medicamento passou a ser utilizado, também, na cura do calazar e da esquistossomose. Na década de 1920, surgiram a pamaquina, de ação antimalárica, e a suramina e a triparsamida, drogas ainda hoje utilizadas no tratamento da tripanossomíase africana. Data também dessa época a introdução de drogas antiamebianas de síntese, como o glicobiarsol e outros.

O próximo grande passo na história das drogas antimicrobianas ocorreu na década de 1930, com a demonstração da atividade terapêutica das sulfonamidas contra as infecções bacterianas sistêmicas. Já conhecidas desde o início do século XX, as sulfas eram utilizadas como corantes, e, embora Eisenberg, em 1913, tivesse verificado que essas substâncias exerciam um efeito antibacteriano *in vitro,* os produtos então existentes eram muito tóxicos para o homem. Foi graças a Gerhard Domagk que as sulfas ganharam o destaque como drogas medicamentosas. Domagk (Fig. 1.2), em 1932, pela primeira vez demonstrou a atividade antibacteriana das sulfas *in vivo*, utilizan-

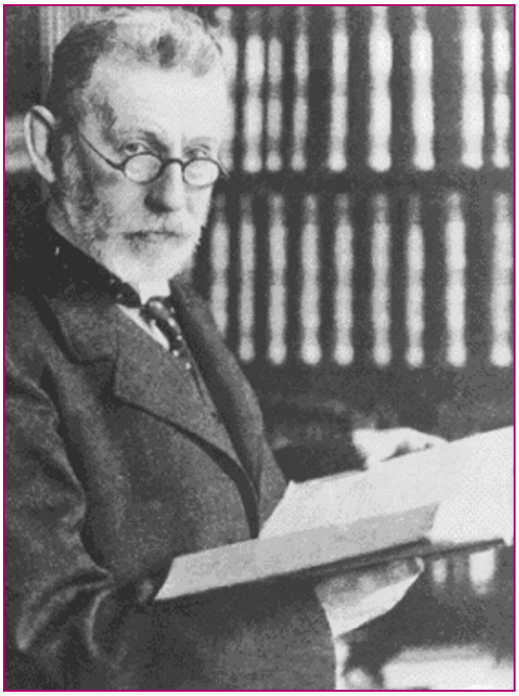

Fig. 1.1 Paul Ehrlich (1854-1915).

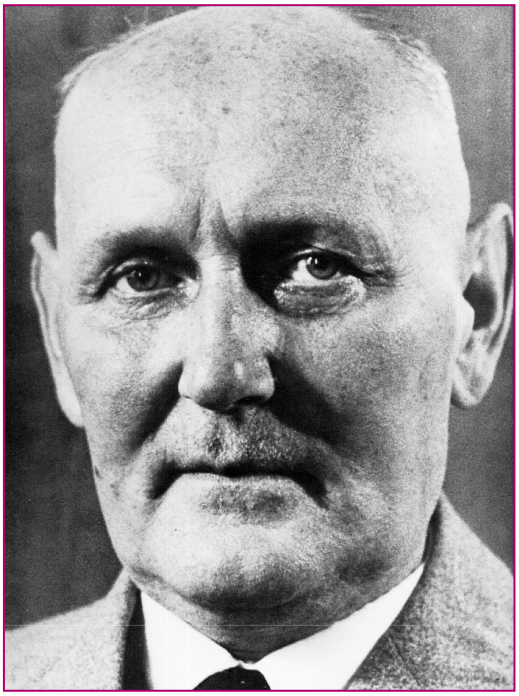

Fig. 1.2 Gerhard Johanes Paul Domagk (1895-1964).

do a sulfamidocrisoidina (Prontosil rubrum®) no tratamento de infecções em camundongos. O Prontosil rubrum® foi, também, o primeiro derivado sulfamídico empregado na terapêutica das infecções bacterianas humanas, tendo sido usado, com sucesso, pela primeira vez, na própria filha de Domagk, que apresentava uma infecção estreptocócica grave. Em 1933, a droga foi experimentada em um paciente com sepse estafilocócica, curando-o, estabelecendo-se em definitivo o valor do novo medicamento. Logo depois, foi demonstrado que a substância ativa do Prontosil rubrum® era a sulfanilamida, composto químico já conhecido desde 1908, sintetizado por Gelmo e que constitui a base de obtenção das sulfonamidas.

O período de 1938 a 1942 caracterizou-se pelo surgimento de inúmeros derivados sulfamídicos dotados de atividade antibacteriana e com diferentes propriedades farmacodinâmicas e toxicológicas. Muitas das sulfas dessa época são ainda utilizadas, destacando-se a sulfadiazina, o sulfatiazol e a sulfamerazina.

A Segunda Guerra Mundial provocou um grande desenvolvimento da indústria químico-farmacêutica de síntese, originando-se daí inúmeros novos quimioterápicos. Surgiram, no decorrer da guerra e logo após o seu término, novas sulfas de ação mais prolongada, como o sulfametoxazol; novos antimaláricos, como a cloroquina, a amodiaquina e a primaquina; novos anti-helmínticos, como a piperazina (já empregada anteriormente no tratamento da gota) e a dietilcarbamazina; e inúmeras outras inovações na quimioterapia antiparasitária, caracterizadas pela alta eficácia, melhor comodidade posológica e baixa toxicidade, utilizadas atualmente contra diferentes helmintíases e protozooses. Foi também coincidindo com a Segunda Guerra Mundial que o mundo assistiu ao surgimento de uma nova era no tratamento das infecções, com a introdução dos antibióticos na prática médica.

O termo antibiose foi criado por Vuillemin, em 1889, para designar o processo natural de seleção pelo qual um ser vivo combate um outro para assegurar sua sobrevivência. Dez anos mais tarde, Ward estendeu o termo para significar o antagonismo microbiano. Tal processo já era conhecido desde o surgimento da era bacteriana, com a verificação de que certos germes não cresciam na presença de outros, conforme assinalado por Pasteur e Joubert, em 1877, em suas experiências com o bacilo do antraz. Entretanto, deve-se a Ernest Duchesne o primeiro trabalho científico em que foi demonstrado que os fungos exerciam atividade terapêutica contra os germes. Em seus estudos publicados em 1897, em Lyon, França, esse autor descreveu que certos fungos, especialmente o *Penicillium glaucum*, inoculados em um animal juntamente com certas bactérias patogênicas, eram capazes de atenuar a virulência dos micróbios infectantes; e concluiu que a concorrência biológica entre fungos e bactérias seria de utilidade na higiene profilática e na terapêutica.

A descoberta da penicilina G, o primeiro antibiótico de utilidade clínica, ocorreu quando Alexander Fleming estudava culturas de *Staphylococcus aureus* no St. Mary's Hospital de Londres. Em setembro de 1928, observou que culturas dessa bactéria deixadas sobre uma bancada tinham-se contaminado por um fungo do ar e que ao redor do fungo contaminante não existia crescimento do estafilococo. Fleming (Fig. 1.3) estudou o fenômeno observado, verificando que o fungo pertencia ao gênero *Penicillium*, mais tarde identificado como o *P. notatum* (atualmente denominado

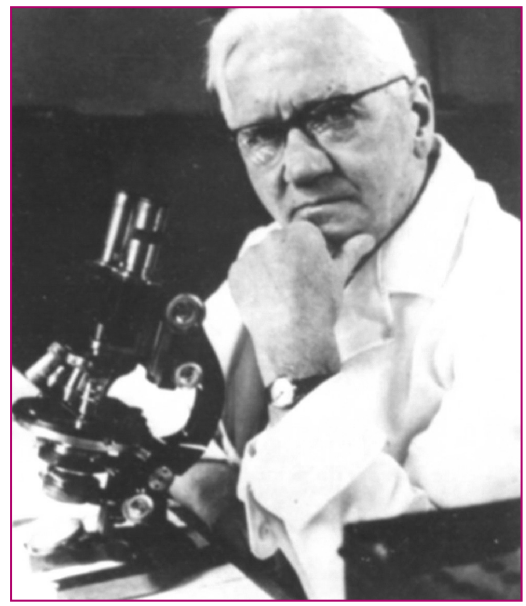

Fig. 1.3 Alexander Fleming (1881-1955).

P. chrysogenum), o qual elaborava uma substância que, difundindo-se no meio de cultura, exercia efeito antimicrobiano sobre a bactéria ali presente. Constatou, ainda, que a substância era filtrável, não tóxica para animais e que exercia atividade antibacteriana não só contra os estafilococos, mas, também, contra os estreptococos, bacilo diftérico, gonococo e meningococo. Fleming denominou a tal substância penicilina e anteviu que seu emprego seria de utilidade no tratamento das infecções.

A descoberta de Fleming não foi aproveitada de imediato, porque não havia tecnologia adequada para cultivar o fungo em grande quantidade, separar o antibiótico do meio de cultura e purificá-lo. Em 1939, Dubos, trabalhando no Instituto Rockefeller nos EUA, isolou a tirotricina de culturas do *Bacillus brevis*, uma bactéria do solo. Essa substância mostrou atividade antimicrobiana potente contra bactérias gram-positivas, mas se revelou muito tóxica para uso nas infecções sistêmicas de animais. A descoberta da tirotricina, entretanto, estimulou a pesquisa sobre substâncias antimicrobianas diferentes das sulfonamidas e que tivessem uma origem natural. E foi em razão desse interesse que Florey e Chain, pesquisadores da Universidade de Oxford, retomaram as pesquisas de Fleming sobre a penicilina.

Graças aos trabalhos de Chain, Florey e colaboradores, a penicilina pôde ser isolada das culturas do *Penicillium* e se desenvolveram novas técnicas para sua obtenção. O antibiótico isolado era ativo contra bactérias gram-positivas e, ainda que impuro, mostrou-se eficaz e desprovido de toxicidade no tratamento de infecções em animais de experimentação, passando, em seguida, a ser empregado em enfermos com processos infecciosos bacterianos.

As dificuldades técnicas para a obtenção da penicilina, em 1941, na Inglaterra, eram grandes, acentuadas pelos transtornos impostos pela Segunda Guerra Mundial na Europa. Por isso, Florey e seu grupo migraram para os EUA, onde o suporte técnico e científico de outros pesquisadores e as facilidades materiais e financeiras permitiram a obtenção, em escala industrial, do antibiótico que revolucionou o tratamento das infecções causadas por bactérias gram-positivas, treponemas e cocos gram-negativos.

A era da antibioticoterapia estava, então, iniciada, envolvendo novos técnicos e cientistas, com novos métodos, equipamentos e materiais relacionados à química, à biologia e à farmacologia, e exigindo a montagem de novas estruturas de produção e comercialização da nova droga. O resultado final deste processo científico e tecnológico refletiu-se na mudança de expectativa de inúmeras doenças infecciosas, antes de difícil tratamento, apresentando agora melhor prognóstico, com elevado índice de cura e poucas sequelas (Tabela 1.1). Todo esse gigantesco processo teve origem com o modesto trabalho iniciado por Fleming e desenvolvido por Florey e Chain, sendo os três agraciados com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1945 por sua contribuição para o bem-estar da humanidade.

A demonstração do efeito terapêutico da penicilina G estimulou os cientistas na busca de novas substâncias anti-infecciosas originadas de microrganismos. As pesquisas realizadas nos anos seguintes levaram à descoberta da estreptomicina, da cefalosporina C, da eritromicina, das tetraciclinas, da cloromicetina e de outros antibióticos naturais, obtidos da fermentação de fungos ou de bactérias do meio ambiente.

Tabela 1.1
Efeito dos Antibióticos no Índice de Letalidade de Algumas Infecções Comuns

	LETALIDADE (%)	
Doença	**Era Pré-antibiótica**	**Era Pós-antibiótica**
Pneumonia pneumocócica	20-85	cerca 5
Endocardite bacteriana subaguda	99	5
Meningite por *H. influenzae*	100	2-3
Meningite pneumocócica	100	8-10
Meningite meningocócica	20-90	1-5
Febre tifoide	8-10	1-2

Fonte: Weinstein L, Barza MJ. Am J Med Sci 1977;273:4-20.

A descoberta de novos antimicrobianos mostrou-se importante, sobretudo pela observação de que a sensibilidade das bactérias às drogas podia sofrer variações, encontrando-se microrganismos pertencentes a uma mesma espécie nos quais algumas estirpes ou raças eram sensíveis, enquanto outras eram resistentes à ação de um mesmo antibiótico. Com isto, verifica-se que o fenômeno da resistência bacteriana aos antimicrobianos, tão seriamente estudado nos dias atuais, já era manifestação observada desde o início da antibioticoterapia.

O desenvolvimento da antibioticoterapia recebeu um novo impulso quando, em 1959, Batchelor e outros pesquisadores, dos Laboratórios Beecham, na Inglaterra, descobriram o método prático de obtenção do ácido 6-aminopenicilânico (6-APA), substância que constitui o núcleo central da penicilina G. Tal método consistiu na interrupção, em determinada fase intermediária, do processo fermentativo de obtenção da penicilina, e tornou acessível a produção industrial do 6-APA. A introdução de novos radicais sobre o 6-APA permitiu o surgimento de novos antibióticos penicilínicos, caracterizados por terem parte de sua obtenção realizada pelo processo fermentativo natural e parte resultante de reações químicas programadas em laboratório. Inaugurava-se, assim, a era dos antibióticos semissintéticos.

A meticilina, introduzida em 1960, foi a primeira descoberta inovadora dessa nova era, por ser uma penicilina resistente à inativação pela penicilinase produzida por estafilococos resistentes à ação da penicilina G. Em 1961, surgiu a oxacilina, com propriedades antimicrobianas semelhantes à meticilina, mas com a vantagem da absorção por via oral. No mesmo ano, e ainda fruto do avanço das pesquisas realizadas pelo Laboratório Beecham, apareceu a ampicilina, a primeira penicilina com amplo espectro de ação, capaz de agir contra bacilos gram-negativos, especialmente enterobactérias e o hemófilo. Desde então, inúmeras foram as penicilinas semissintéticas descobertas, com propriedades antimicrobianas e farmacodinâmicas diferentes da penicilina G natural, destacando-se a carbenicilina e a ticarcilina, por sua ação sobre a *Pseudomonas aeruginosa*, e as modernas penicilinas, como a piperacilina e o mecilinam, com potente ação contra os bacilos gram-negativos.

A descoberta dos processos semissintéticos na obtenção de novas penicilinas produziu uma ativa pesquisa envolvendo outros antibióticos cuja estrutura natural pudesse sofrer alterações químicas. Um dos grupos de antibióticos mais intensamente estudados foi o das cefalosporinas, cujo princípio natural, a cefalosporina C, é proveniente de culturas do *Cephalosporium acremonium*, fungo isolado por Giuseppe Brotzu, em 1945, na Itália. O descobrimento da cefalosporina C resultou de pesquisas realizadas por cientistas da Universidade de Oxford com amostras do fungo enviadas por Brotzu, tendo sido comunicado por Abraham e Newton em 1953. Embora de fraca atividade antibacteriana, esse antibiótico interessou aos cientistas porque era resistente à inativação pela penicilinase. A continuidade das pesquisas permitiu que, em 1961, Loder e cols. descobrissem o seu núcleo central, o ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA). A partir daí, da mesma maneira que ocorreu com as penicilinas, implantaram-se modificações químicas nas cadeias laterais do 7-ACA, surgindo as cefalosporinas semissintéticas, de notável atividade bactericida sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, mesmo as produtoras de penicilinase. A primeira substância assim obtida foi a cefalotina, em 1962, inaugurando a classe das cefalosporinas atualmente em uso clínico.

No mundo atual, a pesquisa, a descoberta e a produção de novos agentes antimicrobianos revelam-se crescentes e necessárias, considerando que, além do seu emprego como agentes terapêuticos em medicina humana e veterinária, os antibióticos são, também, utilizados para promover o ganho ponderal e rápido crescimento de animais criados para a alimentação humana. Ademais, são utilizados para a proteção contra a deterioração de alimentos mantidos no gelo ou em conservas, no combate a ervas daninhas e na preservação de plantas e na esterilização de meios laboratoriais. Embora a quase totalidade dessas novas substâncias não tenha aplicação prática, a pesquisa por novos antibióticos continua, princi-

palmente para combater os microrganismos resistentes aos antibióticos mais antigos.

O desenvolvimento da indústria farmacêutica, levando ao descobrimento de antimicrobianos ativos contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, aliado ao uso mais facilitado e a menores efeitos tóxicos das drogas, provocou uma modificação no receituário médico, particularmente visível no Brasil, onde cerca de 40% dos medicamentos utilizados são antibióticos. A facilidade de uso, o diagnóstico somente suspeitoso, a falta de controle farmacêutico, a medicina popular, as dificuldades para o estabelecimento do diagnóstico etiológico correto de um processo infeccioso e a falta de fiscalização da venda de antimicrobianos somente com receita médica são, por outro lado, fatores que levam ao uso inadequado e, muitas vezes, desnecessário das substâncias antimicrobianas. Tal fato deve ser combatido por meio do esclarecimento da classe médica e dos estudantes de Medicina, Odontologia, Veterinária, Enfermagem e Farmácia e de medidas para fiscalizar a compra e a venda dos antimicrobianos. Deve ser lembrado aos que prescrevem estes fármacos, assim como aos que os vendem e aos que os utilizam, que os antimicrobianos não são substâncias desprovidas de efeitos nocivos ao homem, sendo a maioria deles capaz de provocar efeitos adversos, com frequência, graves. Além disso, observa-se que é cada vez maior o surgimento de infecções causadas por microrganismos resistentes a um ou mais antimicrobianos, selecionados que foram pelo seu uso, especialmente em ambiente hospitalar.

Urge uma conscientização médica e de outros profissionais da saúde, e uma maior fiscalização pelos órgãos responsáveis pela saúde, a fim de se evitar o uso desnecessário, inadequado e incontrolado desses agentes. Sua utilização indiscriminada é desprestigiante para os profissionais da saúde e deve ser combatida, constituindo o uso racional dos antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos a principal medida de oposição à seleção de germes resistentes, além de contribuir para a redução da ocorrência de efeitos adversos da terapêutica anti-infecciosa.

CONCEITOS

Antibióticos

Já mencionamos que o termo antibiose foi criado por Vuillemin, em 1889, significando o processo natural de seleção pelo qual um ser vivo destrói outro para assegurar sua própria sobrevivência. Mas, somente em 1942, surgiu a definição mais elaborada de antibiótico, por Waksman, que assim considerava as substâncias químicas produzidas por microrganismos capazes de inibir o crescimento ou destruir bactérias e outros microrganismos. O conceito inicial foi, posteriormente, modificado para indicar as substâncias produzidas por microrganismos capazes de agir como tóxicos seletivos, em pequenas concentrações, sobre outros microrganismos. Mais tarde, foi verificado que não só os microrganismos produziam substâncias com ação antimicrobiana, mas os vegetais superiores eram, também, produtores. Entre eles, citam-se o jacarandá, a caviúna e várias árvores e plantas existentes no Brasil e em outras partes do mundo. Ademais, substâncias antimicrobianas podem ser produzidas pelo próprio organismo animal, como, por exemplo, a lisozima ou substâncias ácidas da pele e mucosas. Com o descobrimento, em seguida, de antibióticos que têm ação citostática, o conceito inicial de tóxico seletivo teve de ser estendido aos tumores e passou-se a utilizar o termo antibiótico antineoplásico. Atualmente, com a obtenção laboratorial de vários antibióticos, verifica-se que estas substâncias podem ser enquadradas no conceito de quimioterápicos.

Quimioterápicos

Os agentes quimioterápicos são substâncias químicas utilizadas no tratamento das doenças infecciosas e neoplásicas, em concentrações que são toleradas pelo hospedeiro. O conceito de quimioterápico abrange, essencialmente, as substâncias sintetizadas em laboratório ou de origem vegetal que apresentam toxicidade baixa para as células normais do hospedeiro e alta para o agente agressor. É por esta razão que os detergentes não são considerados quimioterápicos, pois não têm toxicida-

de seletiva, mostrando-se lesivos para o hospedeiro animal. Embora os antibióticos possam ser enquadrados dentro dos quimioterápicos, ao lado das sulfonamidas, das quinolonas, dos nitrofurânicos e outros, é tradicional a sua separação dentro da quimioterapia anti-infecciosa, principalmente porque grande número deles ainda é obtido a partir de processos de fermentação de fungos ou bactérias. O termo quimioterápico será utilizado, nesta obra, no sentido de substância antimicrobiana e antiparasitária, envolvendo as sulfonamidas, as quinolonas, os imidazóis e outras, discutidas na segunda parte do livro.

Probióticos

Um conceito, introduzido mais recentemente, é o de probiótico, inicialmente, usado por Lilley e Stilwell, em 1965, para descrever substâncias que, segregadas por microrganismos, são capazes de estimular o crescimento de outro microrganismo. Embora conhecido o efeito benéfico do emprego de alimentos fermentados para a saúde humana e de outros animais, foi Metchnickoff, no início do século XX, quem sugeriu a ingestão de leite fermentado com bactérias do gênero *Lactobacillus* para reduzir a intoxicação causada pela microbiota intestinal. Conceitualmente, portanto, probióticos são microrganismos benéficos utilizados para melhorar a saúde do homem e de outros animais. Atualmente, os probióticos compreendem os microrganismos inofensivos, que são empregados para ocupar um nicho e, em consequência, excluir um microrganismo patogênico deste nicho, ou são microrganismos introduzidos no organismo que, por sua bioquímica, beneficiam o hospedeiro. O emprego de probióticos é feito, por exemplo, para diminuir a infecção de aves por *Salmonella*, introduzindo leveduras não patogênicas no alimento de frangos ou introduzindo-as em ovos. Nos seres humanos, os probióticos são mais frequentemente usados no controle de quadros de diarreias infecciosas, especialmente na redução de diarreia aguda em crianças, na terapia da diarreia dos viajantes, da diarreia em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, da diarreia provocada pelo uso de antimicrobianos e na redução de níveis sanguíneos de colesterol. Entre os efeitos benéficos controversos atribuídos aos probióticos, citam-se sua atividade antialérgica e anti-inflamatória, o controle da doença de Crohn e a propriedade de prevenir o câncer colorretal.

Os microrganismos mais utilizados com finalidade terapêutica e de equilíbrio da microbiota intestinal no homem são as bactérias *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, espécies de *Bifidobacterium* e *Streptococcus thermophilous*, e a levedura *Saccharomyces boulardii*. Mais recentemente, foi observado que a colonização da vagina por *Lactobacillus rhamnosus* e *L. fermentans* age como barreira à ascensão de bactérias patogênicas para a bexiga, exercendo, assim, efeito profilático da infecção urinária. Além de produzirem vitaminas utilizadas no metabolismo humano, os probióticos têm-se revelado importantes competidores de bactérias patogênicas, ou produzindo substâncias que competem com receptores dos microrganismos ou de suas toxinas, ou agindo diretamente contra o agente patogênico. Ademais, estimulam atividades enzimáticas no intestino e os mecanismos de imunidade, especialmente a produção de IgA e a atividade fagocítica de macrófagos, exercendo efeito trófico benéfico e estimulando os mecanismos de defesa.

Os microrganismos utilizados como probióticos em terapêutica humana sobrevivem à ação do suco gástrico e da bile e são resistentes aos antimicrobianos, exercendo sua ação na superfície da mucosa, não tendo capacidade invasiva. É rara a comunicação do isolamento desses microrganismos em cultura de sangue ou em órgãos de pacientes submetidos à bioterapêutica. Esta ocorrência está relacionada à deficiência imunitária, especialmente diabetes melito, ou emprego de medicação e hidratação por via intravenosa profunda. Habitualmente, a administração dos *Lactobacillus, Saccharomyces* e *Bifidobacterium* não se acompanha de efeitos adversos, e a tolerabilidade é excelente.

ORIGEM DOS ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos eram, inicialmente, obtidos somente a partir de determinados microrganismos e, também, de certos vegetais supe-

riores. Posteriormente, com o conhecimento da sua estrutura química, alguns passaram a ser sintetizados em laboratórios, enquanto de outros foram obtidos derivados semissintéticos que podem apresentar propriedades diferentes da substância original.

Grande número de antibióticos utilizados na prática médica é, ainda hoje, obtido a partir de microrganismos, dos quais são metabólitos liberados para o meio ambiente. Recorde-se, aqui, de que várias bactérias habitantes normais da microbiota intestinal do homem liberam substâncias que têm efeito nocivo sobre o desenvolvimento de outros germes, como, por exemplo, as colicinas produzidas pela *Escherichia coli*. Deve-se lembrar, ainda, que os fungos e os actinomicetos produtores de antibióticos, em uso clínico, são encontrados livremente na natureza, no ar e no solo, sendo possível a sensibilização do homem aos seus metabólitos. Por isso, pode ocorrer o desenvolvimento de um quadro de hipersensibilidade quando o antibiótico produzido pelo microrganismo sensibilizante for introduzido no organismo, ainda que seja a primeira vez que a droga seja utilizada no paciente.

A maioria dos antibióticos naturais em uso na prática médica é originada de fungos pertencentes aos gêneros *Penicillium, Cephalosporium* e *Micromonospora*, e de bactérias dos gêneros *Bacillus* e *Streptomyces*.

A produção em escala comercial de um antibiótico natural exige a instalação de um parque industrial contendo grandes fermentadores para o cultivo do agente produtor da droga. O microrganismo é conservado em meios adequados, e a obtenção do antibiótico é conseguida após várias fases bioindustriais, nas quais, após incubação do germe e sua fermentação em meios apropriados, o caldo fermentado é filtrado e o antibiótico produzido é separado. Alguns deles são apresentados sob a forma de sais, como, por exemplo, a penicilina G, utilizada sob a forma de sal sódico ou potássico. Em alguns casos, a partir da substância natural ou básica, são obtidos ésteres com propriedades farmacológicas e físico-químicas (absorção por via oral, estabilidade em soluções com determinado pH, dissolução em diferentes veículos, sabor e outras) melhores que a substância-base. Tais ésteres, muitas vezes sem atividade antimicrobiana, em geral, são hidrolisados após sua introdução no organismo do hospedeiro, liberando o antibiótico natural, ativo. São conhecidos como pró-drogas. Exemplos disto são as diferentes apresentações da eritromicina, a qual, além de ser comercializada sob a forma de substância-base, o é como éster propionílico, carbamato, estearato, etilsuccinato e outros.

No processo de obtenção de um antibiótico, várias outras substâncias são produzidas, muitas delas com propriedades antibióticas, porém com atividade menor do que a droga principal ou com efeitos tóxicos que impedem o seu uso. Por outro lado, essas substâncias secundárias podem provocar manifestações de natureza alérgica, quando presentes, como impurezas, nas apresentações comerciais do antibiótico.

O estudo bioquímico dos antibióticos naturais permitiu o conhecimento de suas fórmulas estruturais e possibilitou a obtenção de alguns por síntese laboratorial, como é o exemplo do cloranfenicol, análogo à cloromicetina. Ademais, o conhecimento da estrutura química dos antibióticos e do seu núcleo ativo permitiu o desenvolvimento de antibióticos semissintéticos.

Os antibióticos semissintéticos atualmente mais desenvolvidos são os derivados da penicilina, da cefalosporina, da tetraciclina e da eritromicina. As penicilinas semissintéticas são obtidas pela adição de diferentes radicais ao núcleo básico da penicilina G, o ácido 6-aminopenicilânico (6-APA). O mesmo ocorre com as cefalosporinas, que resultam do ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA). Já com as tetraciclinas e com alguns novos macrolídeos, os derivados semissintéticos são obtidos, respectivamente, por modificações na tetraciclina ou oxitetraciclina e na eritromicina.

Os derivados semissintéticos podem apresentar propriedades bastante diferentes da substância natural. Assim, a oxacilina, um dos derivados penicilínicos, apresenta maior resistência à inativação pelo pH ácido e penicilinases do que a penicilina G; a ampicilina é capaz de agir contra vários bacilos gram-negativos, efeito não observável com a penicilina G. Já a doxiciclina, uma tetraciclina semissintética, diferencia-se da tetraciclina natural pela sua melhor absorção por via oral e pela circulação

mais prolongada no organismo do hospedeiro, não havendo diferenças importantes quanto à atividade antimicrobiana.

As características do antibiótico ideal seriam (adaptado de Mingoia, segundo Lacaz): ter atividade antibacteriana sobre amplo espectro de germes; ser absorvido por via oral e parenteral; ter fácil distribuição pelos tecidos e líquidos orgânicos, atingindo concentração bactericida; não sofrer destruição por enzimas tissulares; não provocar efeitos irritantes, tóxicos ou alérgicos no hospedeiro; não induzir o desenvolvimento de germes resistentes; não provocar diminuição da resistência do organismo do hospedeiro; não ter efeitos teratogênicos; produzir concentrações elevadas e por tempo prolongado; ser facilmente obtido em escala industrial, possibilitando sua fabricação em grande quantidade e a baixo custo. Tal antibiótico ideal ainda não foi conseguido, e aqueles que mais se aproximam apresentam alto custo, tornando problemático o seu uso pelas populações de menor poder aquisitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham EP et al. Further observations on penicillin. Lancet 1941;2:177-88.
2. Albert A. Selective Toxicity. 4th ed. London: Methuen Co., 1968.
3. Amorim A, Borba HR. Ação anti-helmíntica de plantas. III. Efeito de extratos aquosos de *Punica granatum* L. (romã) na eliminação de *Vampirolepsis nana* e de oxiurídeos em camundongos. Rev Bras Farmac 1990;71:85-87.
4. Ankri S, Mirelman D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. Microbes Infect 1999;2:125-29.
5. Anônimo. A farmácia na história. Âmbito Farmacêutico 1987;3(1):3-25.
6. Anônimo. Probiotics: putting the good microbes to good uses. ASM News 1996;62:456-57.
7. Armuzzi A et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects durign *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:163-69.
8. Batchelor FR et al. Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentation. Nature 1959;183:257-58.
9. Bose B. Honey or sugar in treatment of infected wounds. Lancet 1982;1:963.
10. Calder R. Medicine and the Man – the story of the art and science of healing. New York: New American Library, 1962.
11. Carneiro PCA. Antibióticos antitumorais e cicatrização de feridas. Folha Med (Br) 1995;111(2):207-11.
12. Chain E et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet 1940;2:226-28.
13. Chirife J et al. Scientific basis for use of granulated sugar in treatment of infected wounds. Lancet 1982;1:560-61.
14. Corbett CE. Elementos de Farmacodinâmica. São Paulo, Fundo Edit Procienx, 1964.
15. Cowen DL, Segelman AB. Antibiotics in Historical Perspective. USA, Merck Sharp & Dohme, 1981.
16. Demain AL. Industrial microbiology. Science 1981;214:987-95.
17. Di Palma JR. Drill's Pharmacology in Medicine. 4th ed. New York:McGraw-Hill Book Co., 1971.
18. Farbman KS, Klein JO. Perspectiva histórica da atividade antibacteriana do alho e da cebola. Pediatria Atual 1995;8:60-62.
19. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium. Br J Exp Pathol 1929;10:226-36.
20. Fleming A. Penicillin – Its practical application. Philadelphia: Blakiston Co., 1946.
21. Florey HW et al. Antibiotics. London: Oxford University Press, 1949.
22. Gonçalves de Lima O et al. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Ocorrência de antibióticos em madeiras-de-lei do Brasil. Rev Inst Antibiot 1959;2:19-33.
23. Grollman A. Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia:Lea & Febiger, 1972.
24. Guslandi M et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. Dig Dis Sci 2000;45:1462-64.
25. Hirayama K, Rafter J. The role of probiotic bacteria in cancer prevention. Microbes Infect 2000;2:681-86.
26. Kauffman GB. The discovery of penicillin – twentieth century wonder drug. J Chem Educ 1979;56:454-55.
27. Krantz JC, Carr CJ. Pharmacologic Principles of Medical Practice. 6th ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1965.
28. Kurylowicz W. Antibióticos – uma revisão crítica. Recife: Univ Fed Pernambuco, 1981.

Classificação dos Antibióticos

CAPÍTULO 2

A classificação dos antibióticos pode ser realizada segundo diversos critérios: de acordo com sua estrutura química; segundo os tipos de germes sobre os quais atuam; segundo o efeito provocado no germe.

CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA

Segundo a estrutura química, os antibióticos são divididos em quatro grupos (Tabela 2.1).

O agrupamento dos antibióticos de acordo com a constituição química tem importância pelo fato de as substâncias do mesmo grupo apresentarem, em geral, mecanismo de ação semelhante e partilharem, total ou parcialmente, os microrganismos sobre os quais atuam (espectro de ação). Assim, os aminoglicosídeos agem de modo idêntico, tendo efeito bactericida, atuando principalmente sobre os bacilos gram-negativos; os poliênicos agem sobre fungos, pelo mesmo mecanismo fungicida; as diferentes tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos, agindo da mesma maneira e com espectro de ação idêntico; os macrolídeos têm efeito bacteriostático sobre os mesmos germes; o cloranfenicol e tianfenicol são similares quanto ao efeito e espectro de atividade. Já em relação às penicilinas e às cefalosporinas, o espectro de ação não é semelhante entre os diversos componentes do grupo, embora todas sejam bactericidas sobre os germes sensíveis, agindo pelo mesmo modo. Fogem à regra geral as polimixinas, a tirotricina, a vancomicina e a bacitracina, que têm espectro e mecanismos de ação diferentes entre si.

O segundo ponto de importância do agrupamento de antibióticos segundo a constituição química refere-se ao fato de, em alguns grupos, existir resistência cruzada entre os seus constituintes. Tal fato ocorre entre os macrolídeos, as tetraciclinas, as cefalosporinas da primeira geração, o cloranfenicol e o tianfenicol. Em relação a outros antibióticos, isso não ocorre, porque as substâncias de um mesmo grupo podem apresentar determinados radicais na fórmula estrutural que modificam o ponto de ação do mecanismo de resistência bacteriana, principalmente quando de natureza enzimática. Como exemplo, pode-se citar a penicilina G e a oxacilina ante o estafilococo produtor de penicilinase. Este germe é resistente à ação da penicilina G, porque a enzima por ele produzida age sobre o anel beta-lactâmico, transformando a penicilina em ácido peniciloico, desprovido de ação antimicrobiana; já a oxacilina apresenta ação bactericida sobre o mesmo germe, porque a penicilinase não é capaz de romper o referido anel, neste caso protegido por um radical mais complexo e ligado mais solidamente. Outro exemplo é dado pelo grupo dos aminoglicosídeos no qual, devido à existência de vários mecanismos de resistência, é imprevisível julgar a ocorrência ou não da resistência cruzada.

O conhecimento da resistência cruzada entre antibióticos é de importância para que se evite a terapêutica associada de duas drogas do mesmo grupo químico ou a substituição, em caso de resistência, de um antibiótico por outro que sofrerá o mesmo mecanismo de resistência. Desse modo, quando estiver indicada a associação, não se deverá usar nunca eritromicina associada à espiramicina ou a outro macrolídeo; no caso de ocorrer resistência à sulfadiazina, não adianta substituí-la por ou-

Tabela 2.1
Classificação Química dos Antibióticos

A – DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS

a) Monopeptídeos – ciclosserina

b) Polipeptídeos
- b.1 – Clássicos – polimixinas, tirotricina, bacitracina, capreomicina

c) Anfenicóis (derivados do aminopropanodiol) – cloranfenicol, tianfenicol

d) Beta-lactâmicos (beta-lactaminas):
- d.1 – Penamas (derivados do ácido 6-aminopenicilânico) – penicilinas
- d.2 – Carbapenemas – tienamicina, imipeném, meropeném, ertapeném
- d.3 – Cefemas (derivados do ácido 7-aminocefalosporânico) – cefalosporinas, cefamicinas
- d.4 – Inibidores de beta-lactamases – ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam
- d.5 – Monobactâmicos – aztreonam

e) Glicopeptídeos – vancomicina, teicoplanina, oritavancina, dalbavancina

f) Lipopeptídeos (peptolídeos)
- f.1– Daptomicina
- f.2 – Equinocandinas – caspofungina

B – DERIVADOS DE AÇÚCARES

a) Macrolídeos – eritromicina, espiramicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina
- a.1 – Azalidas – azitromicina
- a.2 – Cetolídeos – telitromicina

b) Lincosamidas – lincomicina, clindamicina

c) Aminociclitóis (aminoglicosídeos) – estreptomicina, gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, neomicina, paromomicina, soframicina, aminosidina, espectinomicina

d) Estreptograminas – quinupristina/dalfopristina

C – DERIVADOS DE ACETATOS E PROPIONATOS

a) Poliênicos – nistatina, anfotericina B, metil-partricina

b) Aromáticos
- b.1 – Tetraciclinas
- b.2 – Glicilciclinas – Tigeciclina
- b.2 – Rifamicinas

c) Esteroides – ácido fusídico

d) Derivados do grisano – griseofulvina

D – OUTROS

a) Fosfomicina

b) Variotina

c) Mureidomicinas

tra sulfa, ainda que de eliminação mais lenta. O mesmo fato ocorrerá entre as tetraciclinas, em que a resistência a uma delas representa, geralmente, resistência a todo grupo químico.

Outra consequência do conhecimento da sensibilidade ou resistência dos germes a antibióticos de um mesmo grupo está na avaliação da fidedignidade de um antibiograma. Num antibiograma de confiança, a sensibilidade mostrada para o cloranfenicol deve ser a mesma que para o tianfenicol. O mesmo ocorre, em geral, entre os macrolídeos (com exceção dos modernos macrolídeos, como a claritromicina e a azitromicina), as tetraciclinas, as cefalosporinas da primeira geração e as polimixinas.

CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO O ESPECTRO DE AÇÃO

Os agentes infecciosos pertencem a seis grandes grupos de seres vivos, a saber: vírus, bactérias, fungos, protozoários, algas e helmintos. A estes agentes biológicos juntam-se, agora, os príons. Em relação às infecções por vírus e helmintos, as drogas ativas na terapêutica são, sobretudo, quimioterápicos, referidos na última parte desta obra. Os príons não são sensíveis a medicamentos. Os agentes sobre os quais atuam os antibióticos são as bactérias, as algas, os protozoários e os fungos. As bactérias, por sua vez, podem ser divididas em seis grandes grupos, quais sejam: gram-positivas, gram-negativas, micobactérias, riquétsias, espiroquetas e atípicos (micoplasmas, legionelas e clamídias). Os antibióticos podem, então, ser classificados de acordo com a ação predominante sobre cada um destes grupos (Tabela 2.2) (modificado de Meira e cols.).

A classificação pelo espectro de ação, embora muito utilizada na prática médica, é bastante artificial, pois os antibióticos ativos sobre fungos e algas (anfotericina B) ou sobre bactérias (tetraciclinas) também o são sobre protozoários. Por outro lado, antibióticos considerados ativos especialmente contra bactérias gram-negativas (p. ex., amicacina, gentamicina) apresentam atividade sobre estafilococos, germes gram-positivos. Verifica-se ainda, em Medicina, que os chamados antibióticos de "largo" ou "amplo" espectro nem sempre se mostram eficazes sobre grande número de germes, sofrendo os efeitos limitadores da resistência bacteriana.

Mais recentemente, antibióticos com ação anti-helmíntica vêm sendo utilizados na prática médica, destacando-se as avermectinas, cujo representante denominado ivermectina tem destacada atividade na terapêutica da oncocercose e outras helmintíases. Por outro lado, a anfotericina B, clássico antibiótico antifúngico, constitui-se na droga de eleição para a terapêutica dos raros casos de infecção por algas do gênero *Prothoteca*.

Na utilização de um antibiótico diante de um determinado microrganismo, torna-se necessário o conhecimento da sensibilidade deste

Tabela 2.2
Classificação dos Antibióticos Segundo o Espectro de Ação

a) Ativos sobre protozoários – paromomicina, tetraciclinas, anfotericina B
b) Ativos sobre fungos – nistatina, anfotericina B, griseofulvina
c) Ativos sobre algas – anfotericina B
d) Ativos sobre bactérias gram-positivas – penicilina G, macrolídeos, bacitracina
e) Ativos sobre bactérias gram-negativas – polimixinas, aminoglicosídeos
f) Ativos sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas ("amplo espectro") – cloranfenicol, tetraciclinas, ampicilina, cefalosporinas
g) Ativos sobre micobactérias – rifampicina, estreptomicina, ciclosserina, claritromicina
h) Ativos sobre riquétsias, micoplasmas e clamídias – tetraciclinas, cloranfenicol, macrolídeos
i) Ativos sobre espiroquetas – penicilinas, eritromicina, tetraciclinas

germe, devendo-se estar ciente das limitações possíveis devidas à resistência microbiana. É principalmente para os microrganismos que apresentam grande variabilidade de resistência que está indicada a determinação *in vitro* da sensibilidade aos antibióticos, conseguida por meio do antibiograma.

Na Tabela 2.3, apresentamos uma relação das principais opções antibióticas ante os grupos bacterianos. Não foi considerado nessa seleção o uso de sulfas e outros quimioterápicos antibacterianos. Faremos, no entanto, rápidas considerações sobre o uso destes agentes antimicrobianos, os quais podem ser uma das opções perante os grupos bacterianos considerados e são discutidos mais detalhadamente na terceira parte deste livro.

As sulfas têm efeito bacteriostático sobre bactérias gram-positivas e negativas, constituindo, ainda, o tratamento de escolha para a paracoccidioidomicose e, quando associadas à pirimetamina, para a toxoplasmose. A associação do sulfametoxazol com a trimetoprima é a droga de escolha para o tratamento da pneumocistose, e é equiparada ao efeito terapêutico dos antibióticos de largo espectro.

Na terapêutica antituberculosa, é clássico o uso associado de drogas, sendo recomendado atualmente em nosso país o emprego associado da rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol como esquema principal de tratamento da tuberculose. Já na terapêutica da hanseníase, as drogas de escolha são a rifampicina e as sulfonas, recomendando-se atualmente a associação da dapsona com a rifampicina e a clofazimina para os casos mais graves.

Outros quimioterápicos podem ser utilizados nas infecções bacterianas localizadas no aparelho urinário: ácido pipemídico, norfloxacino e nitrofurantoína, os quais não têm efeito sistêmico. Atualmente, novas fluoroqui-

Tabela 2.3
Principais Opções Antibióticas Contra Bactérias

Bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos e espiroquetas Penicilinas Eritromicina e outros macrolídeos Tetraciclinas Cefalosporinas de 1ª geração	**Estafilococos produtores de penicilinase** Oxacilina e derivados (cloxacilina, dicloxacilina) Cefalosporinas da 1ª geração Vancomicina, teicoplanina Lincomicina, clindamicina Linezolida
Enterococo Penicilina G + gentamicina Ampicilina + gentamicina Vancomicina, teicoplanina	**Bacilos gram-negativos** Aminoglicosídeos Cefalosporinas Piperacilina Quinolonas Monobactâmicos Carbapenemas
Pseudomonas aeruginosa Gentamicina, tobramicina, amicacina Piperacilina, ticarcilina Ceftazidima, cefepima Aztreonam Imipeném, meropeném	**Micobactérias** Tuberculose – rifampicina + isoniazida + pirazinamida Estreptomicina + etionamida + etambutol Hanseníase – sulfona + rifampicina + clofazimina Ofloxacina
Clamídias e micoplasmas Tetraciclinas Eritromicina e outros macrolídeos Cloranfenicol	**Anaeróbios** Penicilinas (exceto para o *Bacteroides fragilis*) Cloranfenicol Clindamicina Metronidazol Cefoxitina

nolonas vêm sendo valorizadas no tratamento de infecções bacterianas localizadas ou generalizadas, e os derivados do imidazol, como o metronidazol, são altamente eficazes nas infecções por anaeróbios.

CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO O EFEITO SOBRE OS MICRORGANISMOS

Segundo a sua ação, os antibióticos antibacterianos são classificados em bactericidas e bacteriostáticos. Bactericidas são aqueles que provocam alterações incompatíveis com a sobrevida bacteriana; bacteriostáticos são os que inibem o crescimento e a reprodução bacteriana sem provocar sua morte imediata, sendo reversível o efeito, uma vez retirada a droga. Entretanto, o efeito bactericida ou bacteriostático é relativo e está na dependência da concentração atingida pela droga no meio onde se situa o microrganismo e da sensibilidade deste. Quando se conceitua uma droga como bactericida ou bacteriostática, leva-se em consideração a concentração terapêutica média possível de ser utilizada e a média de germes sobre os quais ela atua. O mesmo se aplica às drogas antifúngicas, que podem ser fungicidas ou fungistáticas, ou às drogas antivirais, que podem ser viruscidas ou virustáticas.

Qualquer antibiótico pode ter um efeito bactericida ou bacteriostático sobre um determinado germe *in vitro*, dependendo da sua concentração no meio ser maior ou menor. Assim, por exemplo, a meticilina, uma penicilina semissintética não comercializada no Brasil, tem efeito bactericida sobre bactérias gram-positivas na concentração de 2,5 a 5 mcg/ml, enquanto na concentração de 0,05 e 0,5 mcg/ml, seu efeito é somente bacteriostático. Outro exemplo é dado pela polimixina B, que tem efeito bacteriostático sobre vários germes gram-negativos na concentração de 1 mcg/ml, enquanto a concentração bactericida sobre os mesmos microrganismos é em torno de 2 mcg/ml.

Os valores da concentração inibitória mínima (bacteriostática) e bactericida sofrem variações muito grandes em função da cepa do germe estudado (Tabela 2.4). Num estudo de sensibilidade de algumas bactérias à cefalexina, realizado por Foz, verificou-se que em seis cepas do *Streptococcus pyogenes* do grupo A a concentração inibitória mínima (CIM) foi de 0,5 mcg/ml para uma cepa; 1 mcg/ml para quatro e 2 mcg/ml para uma. Em 197 cepas da *E. coli*, a C.I.M. foi de 2 mcg/ml para duas; 4 mcg/ml para 47; 8 mcg/ml para 112; 16 mcg/ml para 24; havendo três cepas que não foram inibidas por concentrações superiores a 128 mcg/ml.

Observa-se, então, que, na atividade antibacteriana de um antibiótico, de início, duas grandes variáveis influenciam no resultado obtido: a sensibilidade do germe e a concentração atingida pela droga. Daí por que quando se afirma, por exemplo, que a penicilina tem atividade bactericida, esta afirmativa representa a atividade sobre a maioria de germes que lhe são sensíveis, dentro de concentrações possíveis de atingir *in vivo*.

Tabela 2.4
CIM da Cefalexina para Diferentes Cepas de Bactérias

		C.I.M. (mcg/ml)									
Bactérias	**Nº de cepas**	**> 128**	**128**	**64**	**32**	**16**	**8**	**4**	**2**	**1**	**0,5**
E. coli	197	3	1	4	4	29	112	47	2	–	–
Klebsiella pneumoniae	108	2	2	3	2	7	45	39	8	–	–
Proteus mirabilis	92	4	1	1	3	35	45	3	–	–	–
Proteus indol +	80	49	15	9	–	2	5	–	–	–	–
Streptococcus pyogenes	6	–	–	–	–	–	–	–	1	4	1
Pneumococo	14	–	–	–	–	–	3	5	3	1	1
Staphylococcus aureus sensível à penicilina	19	–	–	–	–	–	–	4	6	8	1

Fonte: Foz A – Prensa Med Mexic 1970;35(Supl 9-10):1.

Muitos antibióticos apresentam concentração bactericida próxima à concentração bacteriostática; em outros, porém, a diferença de um efeito para o outro depende de concentrações muito mais elevadas, as quais não são possíveis de se obter *in vivo*, seja por limitações próprias ligadas à absorção e distribuição da droga ou, principalmente, porque tais concentrações bactericidas apresentam efeito tóxico para o organismo do hospedeiro.

É importante relacionar a ação da droga em função da concentração sanguínea, pois, nos líquidos e tecidos orgânicos, as concentrações podem ser maiores ou menores que aquelas do sangue. Assim, os antibióticos eliminados por via renal podem alcançar concentrações urinárias muito mais elevadas do que aquelas do sangue, e um antibiótico considerado bacteriostático pode, neste caso, ter um efeito bactericida sobre os germes aí localizados. Outro exemplo é dado pelo cloranfenicol, medicamento bacteriostático para germes gram-negativos que alcança concentração linfática duas vezes maior que a do sangue e, com isso, pode ter ação bactericida sobre salmonelas de localização linfática. O inverso desses exemplos ocorrerá quando um antibiótico normalmente bactericida for administrado em dose inferior à recomendada ou a difusão no tecido infectado for pobre, decorrendo disso uma baixa concentração tissular e um efeito somente bacteriostático.

O princípio de relacionar o efeito da droga com a concentração sanguínea tem importância na avaliação da resistência bacteriana, como veremos mais adiante.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham EP. The chemistry of new antibiotics. Am J Med 1985;39:692-707.
2. Abraham EP, Newton GCF. Chemistry and classification of antibiotics. Br Med Bull 1960;16:3-10.
3. Foz A. Estudios sobre el espectro antibacteriano del monohidrato de cefalexina. Prensa Med Mexic 1970; 35(supl 9-10):1-9.
4. Gaon D et al. Classificação e mecanismo de ação dos antibióticos. Ars Curandi 1980;13(9):8-58.
5. Korolkovas A. Antibióticos não beta-lactâmicos. Rev Bras Clin Terap 1982;11:233-71.
6. Lopes PFA, Pedrosa PN. Classificação e mecanismo de ação dos antibióticos. Ars Curandi 1984;17(10):13-18.
7. Marr KA et al. Prothotecosis. Clin Infect Dis 1998; 26:756-57.
8. Meira DA et al. Considerações gerais sobre os antibióticos. Ars Curandi 1976;9(6):6-16.
9. Regna PP. The chemistry of antibiotics. In: Goldberg HS. Antibiotics – their chemistry and non-medical uses. Princeton, N. Jersey, D.Van Nostrand Co., 1959. pp. 49-153.
10. Weinstein L. Antimicrobial agents. In: Goodman LS, Gilman A. The Phamacological Basis of Therapeutics. 5th ed. New York: MacMilla Publ Co., 1975. p. 1090.
11. Whitworth JAG. Drug of the month: ivermectin. Trop Doct 1992;22:163-64.

Testes de Sensibilidade *In Vitro*

CAPÍTULO 3

A sensibilidade dos germes à ação das drogas antimicrobianas pode ser determinada *in vitro* por meio do antibiograma. Utiliza-se o teste para a verificação do efeito bactericida ou bacteriostático, bem como para a demonstração das drogas que exercem estes efeitos. O antibiograma consiste no cultivo do germe, cuja sensibilidade se quer avaliar, em presença de um ou vários antibióticos, verificando-se a ausência de desenvolvimento do microrganismo no meio onde estão presentes as drogas ativas.

Em bases ideais ou de experimentação científica, todos os germes podem ser avaliados perante todos os antibióticos existentes. Na prática médica, contudo, o antibiograma está indicado para a averiguação da sensibilidade de bactérias e fungos que apresentam variabilidade na sensibilidade/resistência. O exame não é indicado para bactérias cuja sensibilidade aos antimicrobianos é constante, havendo pequena possibilidade de ocorrer resistência às drogas tradicionalmente ativas contra eles. Assim, os *Streptococcus pyogenes* do grupo A, o *Corynebacterium diphteriae* e o *Treponema pallidum* são bactérias que apresentam sensibilidade constante à penicilina G; desta maneira, é este o antibiótico de escolha para o tratamento das infecções por eles causadas. No Brasil e nos EUA, os cocos anaeróbios, o bacilo tetânico e o meningococo também apresentam, habitualmente, sensibilidade à penicilina, sendo desnecessária a realização de antibiograma para tratar corretamente o paciente por eles infectado. O mesmo ocorre com a *Salmonella typhi* em nosso país, habitualmente sensível ao cloranfenicol, às fluorquinolonas e à ceftriaxona, e as clamídias e micoplasmas, com sensibilidade mantida às tetraciclinas e aos macrolídeos.

Ao contrário, o estafilococo, o gonococo, o *Haemophilus influenzae*, as enterobactérias e as bactérias não fermentadoras, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, apresentam sensibilidade às drogas antimicrobianas variável. Ante estes microrganismos, a determinação da sensibilidade *in vitro* permitirá uma terapêutica bem-orientada e segura, especialmente no caso das cepas intra-hospitalares de estafilococos, enterobactérias e bactérias não fermentadoras, cuja resistência a antibióticos tradicionalmente ativos é maior. Este tema será discutido mais amplamente no capítulo sobre resistência bacteriana (Capítulo 5).

Deve-se referir, porém, que, no meio extra-hospitalar, a resistência do *Haemophilus influenzae*, da *Neisseria gonorrhoeae* e do *Streptococcus pneumoniae* vem-se tornando problemática nos dias atuais, fenômeno este observado em maior ou menor intensidade, dependendo do país e da região. No Brasil, é referida a resistência às penicilinas e ao cloranfenicol nessas bactérias, motivo pelo qual se recomenda a realização do teste de sensibilidade *in vitro* nos isolamentos destes microrganismos. Do mesmo modo, a resistência dos enterococos às penicilinas e aos aminoglicosídeos, e, agora, à vancomicina, vem-se disseminando em inúmeros países, já tendo sido detectada entre nós.

METODOLOGIAS DO ANTIBIOGRAMA

O antibiograma pode ser qualitativo (método de difusão) ou quantitativo (método de diluição). O primeiro é o mais utilizado na

prática, no qual uma concentração fixa do antibiótico é aplicada ao meio em que o germe está sendo cultivado. O teste é, geralmente, realizado em meio sólido, e o antibiótico contido em discos de papel, em orifícios no meio ou em pastilhas. A droga assim aplicada difunde-se no meio de cultura, provocando um halo de inibição do crescimento do germe no local de sua difusão, caso ele seja sensível ao medicamento. O uso de discos é o método mais empregado, empregando-se concentrações padronizadas internacionalmente. Mais recentemente, foi introduzido o E-teste, que se baseia no método de difusão em ágar, utilizando-se uma fita contendo diferentes gradientes de concentração do antibiótico ao qual se quer testar a sensibilidade do germe. O E-teste tem custo elevado, dificultando sua utilização na prática clínica e laboratorial; no entanto, é uma alternativa valiosa e rápida, comparativamente aos métodos quantitativos tradicionais.

Modernamente, métodos automatizados (Bactec, BacT/Alert, Bio Argos, Vitek e outros) vêm sendo implantados na rotina de laboratórios clínicos, permitindo a rápida realização de culturas e determinação da sensibilidade dos microrganismos isolados de material clínico. Os sistemas automatizados utilizam metodologia própria (tecnologia de densidade óptica, ou de fluorescência, ou de radiometria, p. ex.) e permitem a identificação dos microrganismos e sua sensibilidade aos antimicrobianos em prazos tão curtos quanto três ou seis horas. Além da rapidez, os aparelhos automáticos reduzem a possibilidade de erros técnicos e permitem a realização de grande número de testes simultâneos, facilitando o trabalho laboratorial. Apesar de suas vantagens, os métodos automatizados nem sempre expressam a real sensibilidade dos microrganismos identificados, podendo falhar na demonstração da resistência a drogas. Os sistemas de microbiologia automatizada têm custo elevado, motivo pelo qual sua utilização é mais encontrada em laboratórios com grande atividade microbiológica.

Antibiograma Quantitativo (Método de Diluição)

O método de diluição é realizado em meios líquidos ou sólidos, aplicando-se concentrações crescentes do antibiótico aos meios de cultivo do germe, determinando-se, dessa maneira, a menor concentração capaz de inibir seu crescimento, isto é, a concentração inibitória mínima (CIM, ou MIC, sigla em língua inglesa), correspondente à concentração bacteriostática. Por esse método pode-se determinar, também, a concentração bactericida mínima do medicamento (CMB, ou MBC, em língua inglesa). Para isso, fazem-se repiques do germe, após ter sido submetido à ação da droga, para meios desprovidos de antibióticos, e verifica-se qual a menor concentração onde os repiques não mostram crescimento (Fig. 3.1). O método de diluição é o habitualmente empregado para a verificação da sensibilidade dos germes anaeróbios aos antibióticos, ou em determinada situações clínicas, como a endocardite bacteriana, nas quais se deseja determinar a concentração bactericida mínima da droga. Contudo, poucos laboratórios de rotina estão aparelhados para realizá-lo, devido às dificuldades técnicas e ao elevado custo do teste. Contudo, nos laboratórios aparelhados com métodos automatizados, é possível a obtenção de resultados quantitativos do teste de sensibilidade. Atualmente, o método de difusão em disco, similar ao usado para os germes aeróbios, foi padronizado para o antibiograma dos anaeróbios, o que facilitou a execução de rotina do exame.

Para tratamento de um processo infeccioso, o ideal seria a realização do método de diluição, pois assim seriam determinadas quais as concentrações bactericidas e bacteriostáticas sobre o germe em causa. Com esse conhecimento, seria utilizado o antibiótico em doses tais que a concentração bactericida fosse alcançada. Caso a droga fosse tóxica, impedindo o uso das concentrações bactericidas, seria empregada dose menor, suficiente para alcançar a CIM. Essa administração ideal do antibiótico exigiria, ainda, a sua dosagem na corrente sanguínea do paciente, pois os níveis hemáticos sofrem variações de doente para doente, ainda que se utilize a mesma dose. Na prática médica, tais determinações são difíceis de serem conseguidas, pela complexidade ou pelo custo das técnicas e material utilizado, além do fato de que o seu valor nos processos agudos seria pequeno devido ao tempo que levaria para se conseguir os resultados.

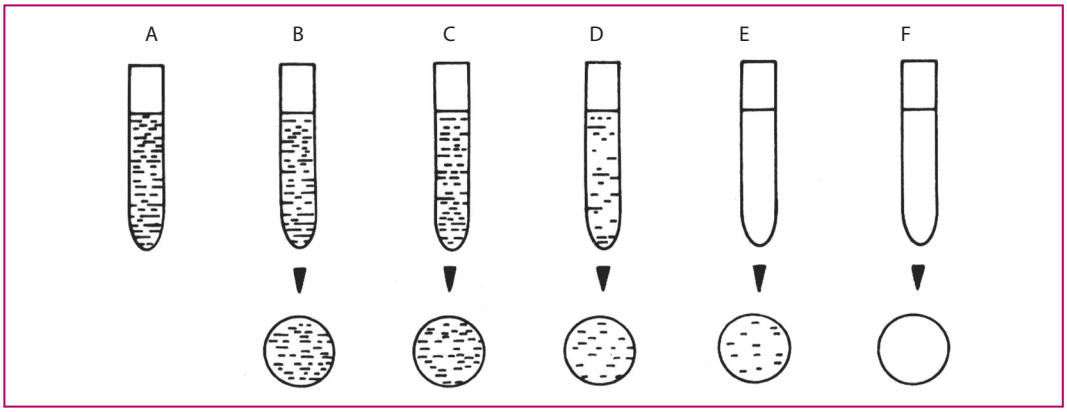

Fig. 3.1 Antibiograma quantitativo. Na bateria de tubos contendo o meio adequado, é semeada a mesma quantidade de um determinado microrganismo, cuja sensibilidade se quer averiguar. O tubo A serve de controle, não contendo o antibiótico a ser testado. Os demais tubos contêm concentrações crescentes do antibiótico. Após incubação, é feito um repique de cada tubo para placas contendo o meio de cultura sem o antibiótico. Os tubos B, C e D apresentaram crescimento bacteriano mesmo em presença da droga, mostrando que as concentrações aí existentes não tiveram efeito antimicrobiano sobre todos os germes. O tubo E não apresentou crescimento de bactérias; porém, o repique para o meio sem antibiótico mostrou crescimento microbiano. Portanto, a concentração do antibiótico existente no tubo E exerceu ação bacteriostática. Já no tubo F, não cresceram os microrganismos e o repique também não revelou crescimento bacteriano, mostrando que a concentração do antibiótico aí existente foi capaz de matar as bactérias, exercendo ação bactericida.

Antibiograma Qualitativo (Método de Difusão)

O antibiograma de difusão pelo método do disco é o mais utilizado, não só pela facilidade como pela rapidez do resultado obtido. A fim de se obter um resultado ainda mais rápido, o teste pode ser realizado antes mesmo da completa identificação do germe, bastando para isto que os discos sejam aplicados ao meio quando da semeadura inicial do material. Em 24 horas, observam-se quais as drogas que inibiram o seu crescimento, tendo-se assim o resultado esperado antes mesmo que o germe tenha sido devidamente identificado.

O resultado do antibiograma é dado pelo diâmetro do halo de inibição, medido em milímetros e padronizado de acordo com a droga, com a concentração utilizada e com o germe. Em geral, o resultado é expresso com os termos sensível, moderadamente resistente e resistente. No antibiograma bem feito, de acordo com as normas e padrões estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, há correlação entre o diâmetro do halo de inibição e a concentração inibitória mínima (Fig. 3.2).

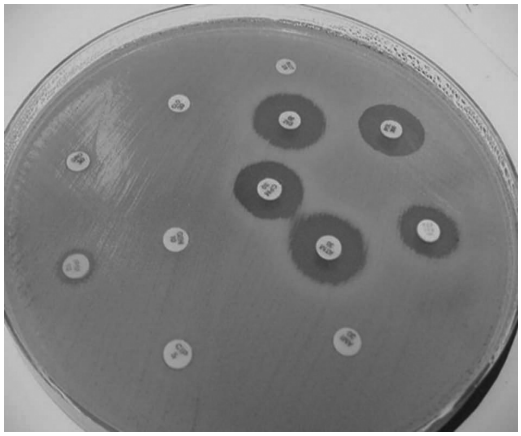

Fig. 3.2 Antibiograma qualitativo. Teste de sensibilidade de uma cepa de *Pseudomonas aeruginosa* por difusão de disco em meio de cultura Mueller Hinton. Dos 12 antimicrobianos testados, a bactéria só mostrou boa sensibilidade a cinco (halo de inibição mensurável). Fonte: Rossi F e Andreazzi DB. Resistência bacteriana – interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu, 2005.

Deve-se lembrar de que o simples fato de haver um halo de inibição ao redor de um disco contendo um antimicrobiano não significa, necessariamente, boa sensibilidade do germe à droga. A sensibilidade ou resistência é determinada pelo tamanho do diâmetro do halo de inibição,

medido em milímetros, que é comparado com padrões estabelecidos para cada antibiótico e de acordo com concentrações fixas da droga em cada disco. Esta concentração é denominada potência do disco e corresponde ao mais elevado nível sanguíneo alcançado pelo antimicrobiano, com o emprego de doses usuais.

O resultado do antibiograma corretamente realizado apresenta perfeita correlação com a resposta terapêutica, desde que a droga tenha sido utilizada em dose e por tempo suficientes, absorvida adequadamente e atingido concentração útil no foco da infecção. Vários fatores, entretanto, podem limitar ou falsear o resultado do teste. Assim, o meio de cultivo empregado tem que ser apropriado, sem haver interferência dos seus componentes sobre a atividade da droga; o pH do meio, a temperatura e a atmosfera de incubação devem ser adequados; o tamanho do inóculo não deve ser exagerado; a concentração da droga deve ser padronizada; os discos devem ser de boa qualidade, bem conservados e com concentração mantida; quando vários discos forem aplicados a uma mesma placa, deve haver suficiente espaço entre eles, de tal modo que não haja interferência de uma droga sobre a outra; o halo de inibição deve ser medido corretamente. Tendo em vista quantos fatores são capazes de falsear o resultado do antibiograma, não surpreende que, com muita frequência, os resultados clínicos não se superponham aos dados do laboratório.

Diversos outros fatores, não ligados à prova laboratorial, podem provocar discrepâncias entre os dados clínicos e o antibiograma. Já referimos que a droga escolhida deve ser adequadamente administrada, com perfeito cálculo de dose, tempo de uso e via de absorção. Quanto a este fator, verifica-se que diferentes indivíduos podem apresentar concentrações séricas diferentes quando recebem a mesma dose. Por outro lado, o antibiótico pode não apresentar boa difusibilidade no foco de infecção por não atravessar uma barreira natural (p. ex., barreira hematoencefálica) ou porque a carapaça inflamatória não permite a sua passagem (p. ex., parede de abscessos). Além disso, corpos estranhos ou estruturas físicas como cálculos e helmintos podem abrigar germes na sua intimidade, protegendo-os contra a droga. Outro fator de interferência na ação dos medicamentos é dado pela presença de microrganismos resistentes, associados no foco infeccioso, que produzam enzimas inativadoras da droga. Esta é uma das explicações para a falha do tratamento penicilínico da gonorreia em pacientes nos quais o gonococo (embora sensível à penicilina) esteja associado a estafilococos produtores de penicilinase. A mesma explicação pode ser dada para a falha da penicilina na profilaxia do tétano (estafilococos produtores de penicilinase no foco de infecção) e para a falha da penicilina na erradicação do estreptococo beta-hemolítico da orofaringe de portadores (presença de microrganismos produtores de beta-lactamases, tais como *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus*).

É necessário lembrar, por outro lado, que a resistência *in vitro* pode não corresponder à resposta terapêutica, por vezes favorável com o uso da droga, devido às elevadas concentrações que o antibiótico alcança em determinados setores do organismo. Assim, um germe resistente *in vitro* pode ser sensível *in vivo* a concentrações altas da droga, alcançadas, por exemplo, nas vias urinárias ou biliares. Eis o motivo por que o termo resistência é relativo e relacionado sempre às concentrações sanguíneas.

Por fim, deve-se recordar que em um antibiograma não há a necessidade de se testar a ação de todas as drogas, visto que existem grupos de antibióticos que apresentam a mesma atividade. Já referimos, por ocasião da classificação química dos antibióticos, que os macrolídeos apresentam o mesmo espectro de ação e são submetidos aos mesmos mecanismos de resistência, e, assim, a sensibilidade a um deles representa, em geral, a do grupo. O mesmo ocorre com todas as tetraciclinas, as sulfas, as polimixinas, o cloranfenicol e tianfenicol, as cefalosporinas da primeira geração.

BIBLIOGRAFIA

1. Alós JI, Rodrigues-Baño L . Que antibioticos debemos informar en el antibiograma y como? Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:737-41.
2. Amato Neto V et al. Antibióticos na Prática Médica. 5ª ed. São Paulo: Roca, 2000. p. 11.
3. Coscina AL. Biologia molecular na detecção da infecção hospitalar. Âmbito Hospitalar 1994;6(65):5-13.

4. Cunha WC et al. Contribuição ao estudo do antibiograma. Hospital 1969;76:1399-1404.
5. Fava Netto C. Antibiograma. In: Lacaz CS. Antibióticos. 3ª ed. São Paulo:Edgard Blucher, Ed. Universidade de São Paulo, 1975. p. 221.
6. Gavan TL. In vitro antimicrobial susceptibility testing. Med Clin North Am 1974;58:493-503.
7. Gill VJ et al. The clinician and the microbiology laboratory. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p.184.
8. Gould JC. The laboratory control of antibiotic therapy. Br Med Bull 1960;16:3-9.
9. Hitzemberger G. Divergências entre o antibiograma e os resultados clínicos nas infecções bacterianas. Serviço Bibliográfico Roche, Seção Pediatria, ano 1, nº 2, 1973. pp. 9-12.
10. Jones RN et al. Evaluation of the Vitek System to accurately test the suceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates against cefepime. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;32:107-10.
11. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. Clin Infect Dis 1998;26:973-80.
12. Joshi S. Hospital antibiogram: a necessity. Indian J Med Microbiol 2010;28:277-80.
13. Lambert HP. Impact of bacterial resistance to antibiotics on therapy. Br Med Bull 1984;40:102-106.
14. Nicolau DP. Current challenges in the management of the infected patient. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24(Suppl 1):S1-10.
15. Petersdorf RG, Plorde JJ. The usefulness of in vitro sensitivity tests in antibiotic therapy. Annu Rev Med 1963;14:41-56.
16. Petersdorf RG, Sherris JC. Methods and significance of in vitro testing of bacterial sensitivity to drugs. Am J Med 1965;39:766-79.
17. Pullen FW. Bacterial resistance to antibiotics: a correlation of clinically attainable blood levels with in vitro sensitivity test. Arch Surg 1960;81:942-52.
18. Rocha H et al. Antibiograma. Rev Microbiol (São Paulo) 1972;3:51-60.
19. Rosenblatt JE. Laboratory tests used to guide antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc 1983;58:14-20.
20. Rossi F, Andreazzi DB. Resistência bacteriana – interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu, 2005.
21. Sader HS. Testes de sensibilidade a antimicrobianos. Rev Bras Med 1996;53:637-40.
22. Suassuna I. Interpretação clínica de antibiograma. Ars Cvrandi 1974;7(5):38-50.
23. Trabulsi LR. Aplicação prática do antibiograma. Clínica Geral 1971;5(6):50-56.
24. Washington JA. How the microbiology laboratory can improve antimicrobial therapy. Bull N Y Acad Med 1984;60:314-26.
25. Washington JA. Problems in antimicrobial susceptibility testing. Infect Dis Clin Pract 1995;4:46-49.
26. Woods GL. In vitro testing of antimicrobial agents. Infect Dis Clin North Am 1995;9:463-81.
27. Zabransky RJ et al. Detection of vancomycin resistance in enterococci by the Vitek MAS System. Diagn Microbiol Infect Dis 1994;20:113-16.

Mecanismos de Ação dos Antimicrobianos

CAPÍTULO 4

A ação dos antibióticos e dos quimioterápicos sobre os agentes microbianos provoca dois tipos de efeitos, desde que o germe seja sensível à droga: a morte da bactéria (efeito bactericida – ou fungicida, no caso dos fungos) ou a interrupção de seu crescimento e reprodução (efeito bacteriostático – ou fungistático, no caso dos fungos). Estes efeitos são determinados por mecanismos de ação primários ou secundários das drogas sobre o agente microbiano e são variáveis com a concentração do antibiótico no meio em que se encontra o germe e a sensibilidade do microrganismo. Esta observação é particularmente importante quando se consideram as concentrações possíveis de serem mantidas *in vivo*. Por exemplo, o cloranfenicol, droga bacteriostática por excelência, exerce ação bactericida sobre o pneumococo e o meningococo, considerando a elevada sensibilidade destes microrganismos a este antibiótico.

O mecanismo de ação das drogas antimicrobianas, compreendendo os antibióticos e os quimioterápicos antimicrobianos (sulfonamidas e quinolonas), é exercido essencialmente por: interferência na síntese da parede celular; alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática; interferência na replicação do cromossomo; alterações na síntese proteica; inibição da síntese de ácidos nucleicos; interferência em processos metabólicos (Fig. 4.1).

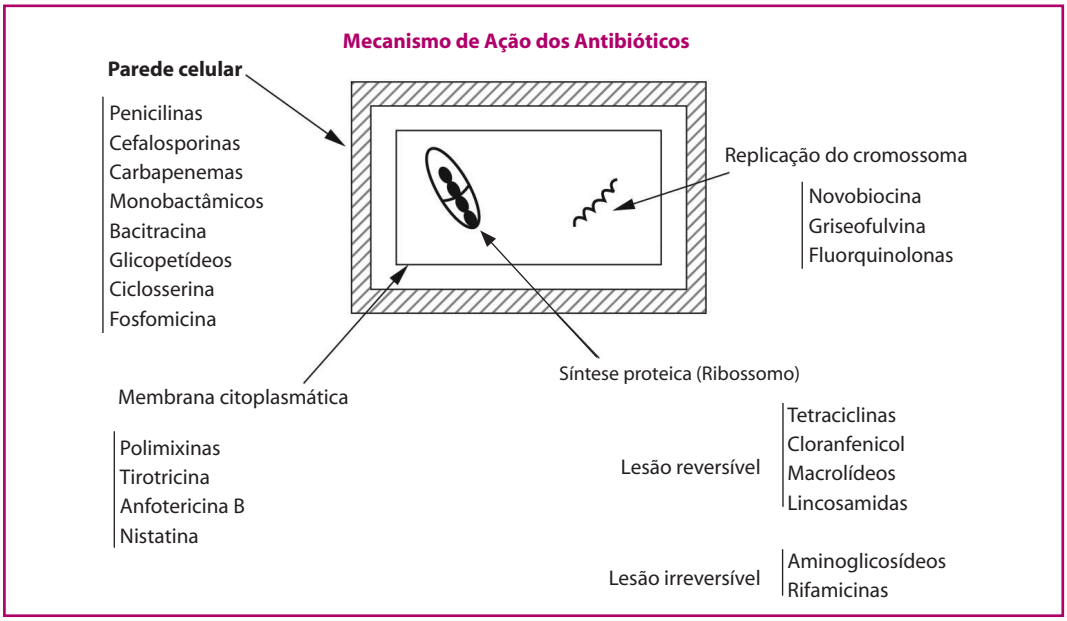

Fig. 4.1 Estruturas celulares e mecanismos de ação dos antimicrobianos.

ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR

As bactérias (exceto os micoplasmas), assim como as leveduras e plantas, apresentam uma estrutura denominada parede celular, que envolve a membrana citoplasmática. A parede celular é que dá a forma à bactéria (coco, bacilo, espirilo) e funciona como uma barreira osmótica. É uma estrutura vital para a sobrevivência das bactérias no meio líquido, considerando que o meio interno bacteriano é hipertônico. Bactérias sem parede sofrem lise osmótica. As bactérias gram-positivas têm uma pressão osmótica interna 10 a 30 vezes maior que a existente na água, enquanto nas gram-negativas e nos enterococos a pressão osmótica corresponde a três a cinco vezes a do meio exterior líquido. Bactérias desprovidas de parede celular podem ser obtidas em laboratório por vários mecanismos, mas só são capazes de sobreviver em meio hipertônico, sendo então denominadas protoplastos, bactérias gram-positivas totalmente despojadas de constituintes da parede celular, ou esferoplastos, bactérias gram-negativas que conservam resíduo da parede celular em sua superfície externa. As formas L de bactérias, eventualmente encontradas em processos infecciosos, correspondem a bactérias sem parede que conseguem sobreviver devido às condições de maior osmolaridade do meio em que se situam (p. ex., vias urinárias, secreção em bronquiectasias). Além da importância na manutenção da hipertonicidade interna da bactéria, a parede celular é necessária à reprodução binária normal da célula, que se inicia pela formação de um septo a partir dela. A parede celular é também denominada membrana externa.

A parede celular tem constituição diferente, conforme a bactéria seja gram-positiva (cocos e bacilos) ou um bacilo gram-negativo. Todas, entretanto, apresentam em comum o peptidoglicano, um polímero mucopeptídeo complexo, rígido, formado por monômeros formados pelos açúcares aminados N-acetilglicosamina e ácido N-acetilmurâmico, ligados por pontes de aminoácidos. Nas bactérias gram-positivas, a parede celular é uma estrutura simples, formada por uma espessa camada do peptidoglicano, o qual se situa imediatamente por fora da membrana citoplasmática. Além do mucopeptídeo, que corresponde a cerca de 60% da sua composição, a parede celular dos germes gram-positivos contém ácidos teicoicos, ribonucleato de magnésio e carboidratos. Já nos bacilos gram-negativos, a parede celular é mais complexa, constituindo o peptidoglicano somente cerca de 10% da sua composição, formando uma camada basal sobre a qual se encontra uma camada externa composta por lipopolissacarídeos, fosfolipídios e proteínas. Em ambos os tipos de germes, externamente à parede celular, pode-se encontrar uma estrutura macromolecular que constitui a cápsula (Fig. 4.2).

Esta constituição da parede, variável com o tipo de microrganismo, origina diferenças na permeabilidade às drogas, que devem penetrar na célula para atingir seu local de ação. Assim, por exemplo, a polimixina B atua na membrana citoplasmática das bactérias, situada internamente à parede celular; no entanto, este antibiótico não tem ação sobre os germes

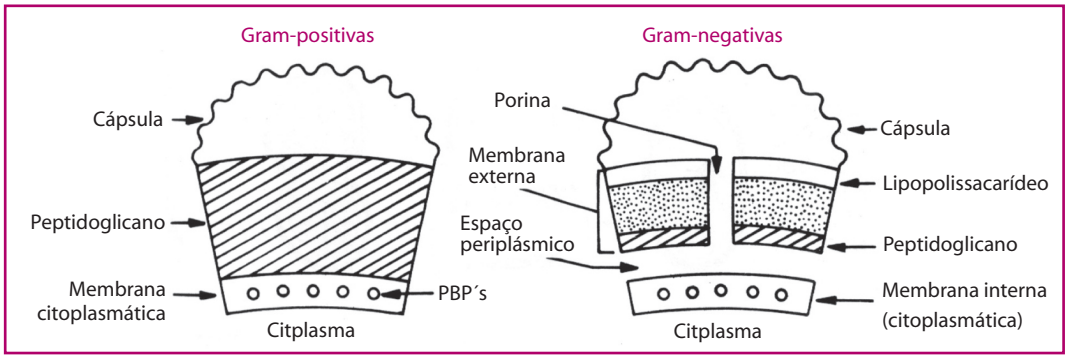

Fig. 4.2 Configuração da parede celular bacteriana.

gram-positivos, principalmente porque é retido pela camada de ribonucleato de magnésio presente na parede destes microrganismos. Este mesmo antibiótico age sobre os bacilos gram-negativos, desprovidos deste elemento em sua parede celular. Por outro lado, drogas com baixa lipossolubilidade têm maior dificuldade em agir sobre germes gram-negativos, ricos em lipídios em sua parede. É o que ocorre com a penicilina G, que, em baixas concentrações, não é capaz de atravessar as camadas superficiais da parede celular dos bacilos gram-negativos para atuar em seu receptor, inibindo a formação do mucopeptídeo. Já a ampicilina, pode agir em tais microrganismos, por ser mais lipossolúvel.

A face mais exterior da membrana externa dos bacilos gram-negativos é formada por lipopolissacarídeos, que correspondem às endotoxinas desses germes. Sua fração lipídica é responsável pelo efeito tóxico e sua fração polissacarídica constitui o antígeno somático, ou antígeno O. Atravessando a estrutura da membrana externa dos bacilos gram-negativos, encontram-se proteínas denominadas porinas, dispostas de modo a formar túneis ou poros através dos quais moléculas de tamanho apropriado podem passar do meio exterior para o espaço periplásmico.

Em uma bactéria em atividade biológica, isto é, crescendo e se reproduzindo, a parede celular está constantemente sendo destruída e sintetizada, de modo a permitir que as células-filhas sejam compostas por esta estrutura vital. Nas células em crescimento normal, estabelece-se um equilíbrio entre a síntese e a lise, sendo esta lise produzida por enzimas autolíticas (hidrolases). Este equilíbrio permite que a divisão celular se dê sem que ocorra destruição celular, pois, à medida que se abrem pertuitos na camada basal da parede, novas subunidades dissacarídico-peptídicas são formadas e interligadas, preenchendo os espaços formados na parede da célula em divisão. Entretanto, se, numa bactéria em reprodução, ocorrer uma inibição da síntese de constituintes da nova parede, rompe-se o equilíbrio, continuando a destruição da parede anterior. Com isso, a parede celular existente torna-se defeituosa, ou mesmo desaparece, sucedendo a lise osmótica bacteriana, resultante da maior pressão osmótica no interior da célula (Fig. 4.3).

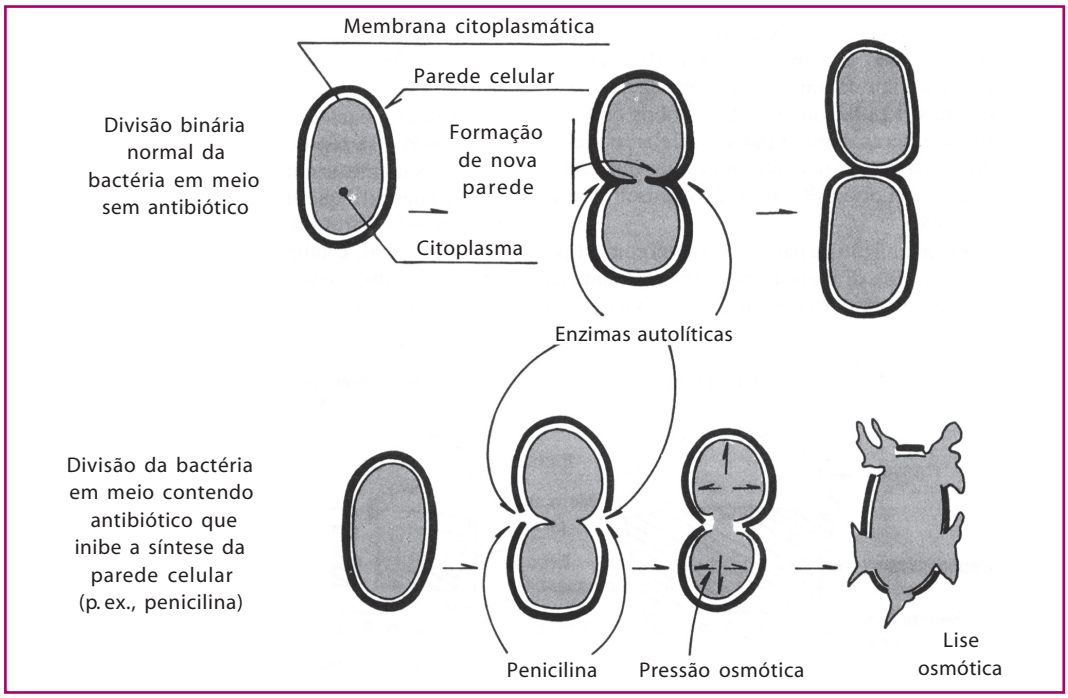
Membrana citoplasmática
Parede celular
Divisão binária normal da bactéria em meio sem antibiótico
Formação de nova parede
Citoplasma
Enzimas autolíticas
Divisão da bactéria em meio contendo antibiótico que inibe a síntese da parede celular (p. ex., penicilina)
Penicilina
Pressão osmótica
Lise osmótica

Fig. 4.3 Resultado da ação de antibióticos que agem inibindo a síntese da parede celular (Adaptado de Lorian V. Arch Intern Med 1971;128:623).

O peptidoglicano é o constituinte fundamental da estrutura da parede celular das bactérias. Os açúcares aminados que o compõem, a N-acetilglucosamina e o ácido N-acetilmurâmico, dispõem-se de forma alternada, formando longas cadeias que são ligadas por cadeias peptídicas que se entrecruzam. São estas pontes cruzadas que asseguram a rigidez da parede celular. A biossíntese dos constituintes da parede celular, bem como sua ligação para formar a longa cadeia polissacarídica e as pontes peptídicas, é catalisada por diferentes enzimas. Sendo o peptidoglicano o principal elemento que configura a rigidez da parede, responsável pela manutenção da maior pressão interna nas bactérias, as substâncias que interferem na síntese desse elemento certamente causarão um efeito destrutivo sobre a bactéria. É o que ocorre com penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos beta-lactâmicos, fosfomicina, vancomicina e outros glicopeptídeos, bacitracina e ciclosserina, antibióticos que inibem a síntese da parede celular, por agirem em várias etapas da formação do mucopeptídeo, geralmente por mecanismo competitivo e inibitório, com enzimas que participam desta síntese (Tabela 4.1).

Assim, a fosfomicina inibe a enzima piruviltransferase, que participa da formação do ácido acetilmurâmico; a ciclosserina compete com enzimas que ligam os peptídeos formadores da parede celular; os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) interrompem o alongamento do peptidoglicano por formarem complexos com peptídeos precursores, funcionando como antagonistas competitivos da polimerização da cadeia peptidoglicana. Por ação dos glicopeptídeos e da bacitracina, ocorre o acúmulo dos precursores do peptidoglicano no interior ou no espaço periplásmico. Estes antibióticos atuam também, de maneira secundária, sobre a membrana citoplasmática, alterando sua permeabilidade, e, por isso, são altamente tóxicos para as células de mamíferos.

Tabela 4.1
Antibióticos que Inibem a Síntese da Parede Celular

A - BACTERICIDAS	
Beta-lactâmicos	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenemas Monobactâmicos
Glicopeptídeos	Vancomicina Teicoplanina
Fosfomicina	
Bacitracina	
B - FUNGICIDAS	
Equinocandinas	Caspofungina

A polimerização (ou transglicosilação), pela qual as moléculas precursoras vão sendo ligadas para formar a longa cadeia polissacarídica, é catalisada por enzimas denominadas transglicosidases, as quais podem ser inibidas por antibióticos beta-lactâmicos. A biossíntese do peptidoglicano se completa pela união das cadeias polissacarídicas por meio da ligação entrecruzada das cadeias pentapeptídicas de uma molécula com a de outra. Essa reação é chamada transpeptidação, constituindo-se o polímero mucocomplexo em forma de rede (o peptidoglicano), que proporciona a rigidez e a barreira osmótica da parede celular. A reação de transpeptidação é catalisada por transpeptidases, havendo também a participação de carboxipeptidases e de endopeptidases. É principalmente, nesta fase que atuam os antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactâmicos), ao se ligarem de maneira irreversível ao seu receptor de ação, às proteínas ligadoras de penicilinas ou PBPs (do inglês *Penicillin-Binding Proteins*), inibindo sua ação. Estas proteínas situam-se na face externa da membrana citoplasmática e têm atividade enzimática de transglicosidases, transpeptidases, carboxipeptidases e endopeptidases, participando de maneira fundamental na terceira etapa da biossíntese das novas moléculas de peptidoglicano e sua incorporação no peptidoglicano preexistente na parede celular da bactéria em multiplicação. Dessa maneira, ocorre a divisão da célula bacteriana, formação de septos entre as bactérias-filhas e seu alongamento. As PBPs das bactérias variam em número, características de sua formação química e afinidade pelos antibióticos beta-lactâmicos, de acordo

com a espécie bacteriana. Assim, a pequena afinidade da maioria das cefalosporinas pelas PBPs do *Enterococcus faecalis* correlaciona-se com a pequena atividade desses antibióticos contra este microrganismo (resistência natural dos enterococos às cefalosporinas). Da mesma maneira, a resistência adquirida dos pneumococos às penicilinas, e de algumas cepas de estafilococos à meticilina e à oxacilina, relaciona-se a alterações na composição das PBPs destas bactérias, ficando impedida a ligação dos antibióticos em seus locais de ação.

A ligação dos antibióticos beta-lactâmicos às PBPs impede a formação do peptidoglicano, ficando a célula em crescimento defeituosa, rapidamente ocorrendo a lise osmótica.

Deve-se lembrar de que a ação bactericida dos antibióticos beta-lactâmicos depende não só de sua união às proteínas ligadoras de penicilinas, mas também do funcionamento adequado das enzimas autolíticas sobre a parede celular anteriormente presente na bactéria. Graças à ação destas autolisinas, a parede (peptidoglicano) "velha" é rompida, permitindo o acoplamento das novas unidades do peptidoglicano que formarão o septo divisório entre as células reprodutivas e o alongamento das células-filhas resultantes da divisão bacteriana. Quando o peptidoglicano não é formado pela ação dos antibióticos, mas as enzimas autolíticas continuam a agir na bactéria em divisão, formam-se paredes frágeis ou defeituosas, resultando na lise osmótica do germe. Em determinadas cepas de bactérias, pode ocorrer deficiência na ação das autolisinas (com frequência em resultado da ação de inibidores destas enzimas), deixando de haver lise do microrganismo submetido à ação do antibiótico beta-lactâmico, embora o germe seja inibido em seu crescimento e divisão devido à ligação do antibiótico em seu receptor. Estes microrganismos são chamados tolerantes, sendo este tipo de resistência à ação bactericida dos antibióticos descrito em estirpes de estafilococos, estreptococos do grupo A, enterococos e pneumococos.

A ação dos antibióticos beta-lactâmicos em seus receptores depende não só de sua afinidade pelas PBPs, mas também da possibilidade das drogas chegarem ao seu local de ação. Dessa maneira, é necessário que as membranas externas do microrganismo sejam permeáveis aos antibióticos e que estes cheguem íntegros ao seu receptor. Muitas bactérias resistentes aos antibióticos beta-lactâmicos produzem beta-lactamases que inativam a droga no espaço periplásmico, alterando a integridade da molécula da substância, que perde, assim, a capacidade de ligação às PBPs. A permeabilidade da membrana externa é, também, fundamental à passagem dos antibióticos, sabendo-se que a penicilina G, a meticilina e a oxacilina são inativas contra os bacilos gram-negativos porque não podem penetrar até seus receptores (resistência natural por impermeabilidade da membrana externa). Esta permeabilidade é controlada nos bacilos gram-negativos pela presença das porinas na membrana externa, que são proteínas que constituem canais ou poros hidrofílicos através dos quais os antibióticos beta-lactâmicos passam para o espaço periplásmico. Dependendo do tamanho da molécula da droga e do diâmetro destes poros, os antibióticos poderão ou não atravessar do meio externo para atingir o seu receptor. A impermeabilidade da membrana externa ou a perda de porinas específicas pode ser um dos mecanismos de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos.

Em resumo, as penicilinas, cefalosporinas e outras beta-lactaminas, a fosfomicina, a bacitracina, a vancomicina e outros glicopeptídeos e a ciclosserina são antibióticos que inibem a síntese normal do peptidoglicano, causando efeito bactericida. Embora estes antibióticos atuem em diferentes fases da síntese, o resultado será o mesmo, havendo ausência de parede celular, ou formação de uma frágil parede defeituosa, ou ausência de formação dos septos que dividem as células em multiplicação. Em consequência disto, a bactéria não conseguirá sobreviver, pois, devido à hipertonicidade intracelular, entrará água do meio externo para o meio interno e, por fim, ocorrerá a lise bacteriana. A lise osmótica poderá não acontecer se a bactéria estiver situada em um meio hipertônico, tal como pode ser encontrado na urina. Aí, então, sobreviverá sob a forma de esferoplasto ou protoplasto, mas não conseguirá reproduzir-se enquanto durar a ação do antibiótico. Nos bacilos gram-negativos, a lise osmótica geralmente demora a acontecer e pode não ocorrer se sofrerem a ação de peni-

cilinas, cefalosporinas e fosfomicina por curto espaço de tempo. Isso se deve ao fato de, nestes germes, a pressão osmótica interna ser pequena e os constituintes da parede celular serem, principalmente, lipopolissacarídeos e lipoproteínas, tendo menor participação o mucopeptídeo. Dessa forma, embora haja bloqueio da síntese deste último componente, os demais constituintes preservam por tempo mais prolongado a integridade física do germe. A vancomicina e a teicoplanina não originam protoplastos devido à sua toxicidade, que se manifestar também para a membrana citoplasmática.

ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA PERMEABILIDADE DA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA

Abaixo da parede celular e circundando o citoplasma, está a membrana citoplasmática ou interna. É uma típica membrana com dupla camada de lipídios, com elevado conteúdo de proteínas, estando os lipídios com seus grupos polares orientados para fora e as cadeias apolares voltadas para dentro da membrana. Cerca de 66% de sua constituição é proteína e 33%, lipídios, principalmente fosfolipídios, e não há esteróis nas bactérias, os quais estão presentes nos fungos.

A membrana citoplasmática possui uma permeabilidade seletiva que controla a passagem de substâncias nutrientes para o interior da célula e a saída de dejetos resultantes do catabolismo. Apresenta um sistema enzimático de transporte ativo, isto é, contra gradientes de concentração, e tem papel na respiração celular por intermédio de citocromo oxidases, funcionando, portanto, como as mitocôndrias dos protistas superiores (fungos, protozoários), animais e plantas. Na membrana, ocorre a produção de ATP pelo processo de oxidação fosforilativa e se dá a formação final de alguns componentes celulares, como fosfolipídios, e a ação de enzimas envolvidas no processo de síntese da parede celular.

Alguns antibióticos passam livremente para o interior da célula bacteriana, como, por exemplo, a espiramicina e o cloranfenicol. Outros, não penetram imediatamente, necessitando de um sistema ativo de transporte, tal como ocorre com a fosfomicina e os aminoglicosídeos. Modificações nos sistemas de transporte podem ser causa de resistência das bactérias às drogas que necessitam desses sistemas para atingir seu receptor de ação.

As alterações físico-químicas da membrana citoplasmática levam à morte bacteriana, pois a permeabilidade seletiva é rompida, levando à saída de elementos vitais da célula, como fosfatos, íons, purinas e ácidos nucleicos, ou a entrada de substâncias nocivas ao metabolismo bacteriano. Além disso, a morte pode ocorrer por alterações do sistema respiratório da célula. Existem antibióticos que se ligam aos constituintes normais da membrana, atuando como verdadeiros detergentes, e provocando, assim, sua desorganização funcional. O exemplo de importância é dado pelas polimixinas. A tirotricina age, provavelmente, por processo semelhante ou por causar alterações na respiração celular. A nistatina e a anfotericina B agem na membrana dos fungos, por se fixarem nos esteróis presentes nestes agentes (Tabela 4.2). Tendo em vista que a composição da membrana citoplasmática das bactérias e, principalmente, dos fungos é bastante semelhante à das células de animais superiores, os antibióticos que atuam neste órgão têm uma toxicidade seletiva menos marcante, mostrando-se tóxicos também para as células humanas.

Tabela 4.2
Antibióticos que Alteram a Permeabilidade da Membrana Citoplasmática

Antibióticos antibacterianos (bactericidas)	Polimixinas Tirotricina
Antibióticos antifúngicos (fungicidas)	Anfotericina B Nistatina Metil-partricina
Azóis antifúngicos (fungicidas)	Cetoconazol Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol

A membrana citoplasmática pode, ainda, sofrer alterações porque seus constituintes foram formados de maneira errada. É o que se observa com o uso da estreptomicina e de outros aminoglicosídeos. Estes antibióticos agem, primariamente, na síntese proteica, determinando a formação de proteínas erradas, as quais podem dar origem a uma membrana anormal. Trata-se, nesse caso, do efeito secundário a uma alteração primariamente feita noutro local.

Os antibióticos que interferem na permeabilidade da membrana citoplasmática são, também, bactericidas ou fungicidas. No caso das polimixinas, o efeito se manifesta mesmo nos germes em inatividade de biossíntese; no caso dos aminoglicosídeos, o efeito só se manifesta nas bactérias metabolicamente ativas (em crescimento e reprodução).

ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE PROTEICA

A síntese proteica é um processo metabólico bastante complexo, comandado por genes cromossômicos (Fig. 4.4). Recorde-se de que o cromossomo bacteriano é formado por uma única longa molécula de ADN, no qual está contido o código genético com o programa completo da síntese das proteínas e de outras moléculas.

A síntese proteica tem início pela ação de uma enzima, a ARN-polimerase, que promove a formação de um ARN chamado ARN-mensageiro (ARN-m), carregando o programa da proteína a ser formada de acordo com o código genético contido no ADN cromossômico. Cada proteína é determinada por uma sequência de genes no ADN, e cada ARN-m comporta-se como uma cópia complementar do fragmento

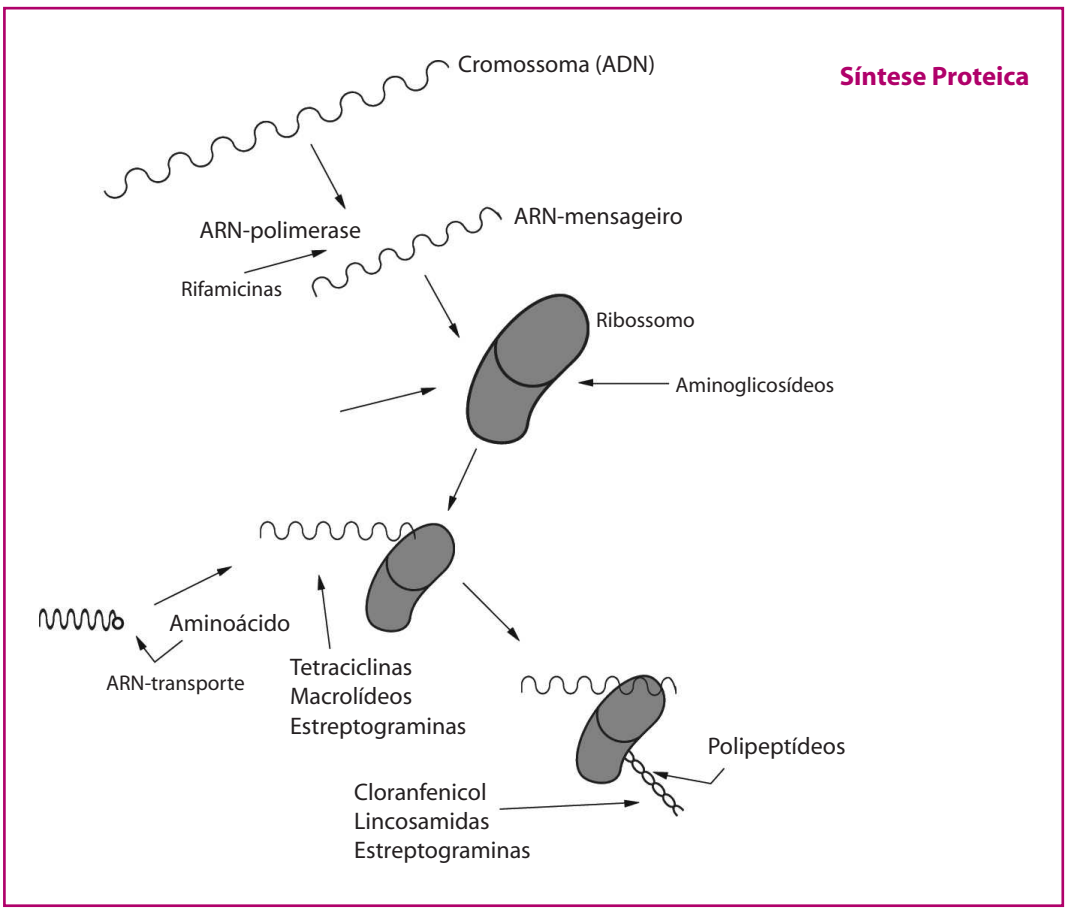

Fig. 4.4 Principais etapas da síntese proteica, assinalando os antibióticos que nela interferem e a fase em que isto ocorre.

do ADN, contendo a informação genética especial para a fabricação da proteína desejada. Este processo de formação dos ARN-m por ação da ARN-polimerase é denominado transcrição. Haverá tantos ARN-m quantas forem as proteínas programadas no cromossomo. No ARN-m, ficam especificados o tipo e a ordem de aminoácidos a serem ligados para formar a proteína útil. Esta especificação é feita por uma sequência de bases nucleicas que recebe o nome de códon.

Além dos ARN-m, que vão funcionar como o molde da proteína a ser formada, a célula produz um outro tipo de ARN, chamado de ARN-de-transporte (ARN-t), que se encarrega de trazer os aminoácidos absorvidos pela célula para serem ligados na composição do peptídeo.

Os ARN-mensageiros transcritos irão deslocar-se para os ribossomos da célula, ligando-se a eles em sua fração 30S. Os ribossomos são partículas formadas por ácido ribonucleico e proteínas (nucleoproteínas), constituídas por duas partes: uma que sedimenta na fração 30S à ultracentrifugação, e outra que sedimenta em 50S, formando um ribossomo 70S. Nas células animais, os ribossomos estão ligados ao retículo endoplasmático, mas nas bactérias estão fixados à membrana citoplasmática. Os ribossomos formam agregados, constituindo os polirribossomos ou polissomas, funcionando como uma fábrica de proteínas, ligando-se vários ribossomos a uma mesma molécula do ARN-m.

Uma vez fixado ao ribossomo, o ARN-m atua como o molde da proteína a ser formada, os polissomas como a fábrica e os ARN-t como os fornecedores da matéria-prima da síntese de proteínas, os aminoácidos.

Os ARN-t apresentam uma sequência de bases que formam anticodons, fixando-se ao complexo ARN-m-ribossomo no local do códon correspondente. A ligação ao ribossomo se dá pelas suas unidades 30S e 50S. Ocorre, então, uma série de reações, catalisadas por uma enzima, a peptdil-transferase (transferase ribossômica), por meio das quais o ribossomo, deslocando-se ao longo do ARN-mensageiro, vai ligando os aminoácidos trazidos pelo ARN-t. Esse processo é denominado translocação, e resulta na formação do polipeptídeos de acordo com o programa contido no ARN-m, finalizando por se constituir a proteína codificada geneticamente no cromossomo.

A síntese proteica pode sofrer interferência dos antibióticos em várias fases do seu desenvolvimento: na formação dos ARN (ARN-mensageiro, ARN-ribossomol e ARN-de-transporte); na fixação do ARN-m ao ribossomo; por alterações no ribossomo; na fixação do ARN-t ao ribossomo (Tabela 4.3).

Tabela 4.3
Antibióticos que Interferem na Síntese Proteica Bacteriana

Inibem a formação do ARN (bactericidas)	Rifamicinas
Originam proteínas erradas (bactericidas)	Aminoglicosídeos
Bloqueiam a síntese proteica (bacteriostáticos)	Macrolídeos Lincosamidas Anfenicóis Tetraciclinas

A interferência na síntese dos ARN é observada com as rifamicinas. Esses antibióticos se ligam de maneira irreversível às ARN-polimerases das bactérias, bloqueando a iniciação da cadeia dos ARN. Devido à ligação irreversível com as ARN-polimerases, todo o processo da síntese proteica fica comprometido, morrendo a bactéria pela não renovação de seus constituintes vitais. À microscopia eletrônica, verifica-se, no *M. tuberculosis* tratado com rifampicina, o desaparecimento dos ribossomos e a degeneração dos mesossomos. Considerando-se que os mesossomos exercem atividades fisiológicas importantes na célula bacteriana, principalmente por conterem enzimas respiratórias, sua alteração conduz à morte bacteriana. As ARN-polimerases das bactérias apresentam grande afinidade pelas rifamicinas, o que contribui para a especificidade de ação de baixas concentrações desses antibióticos sobre bactérias em multiplicação e, mesmo, em repouso. As ARN-polimerases de mamíferos apresentam pequena afinida-

de pelas rifamicinas, motivo pelo qual a síntese do ARN das mitocôndrias das células de mamíferos não é habitualmente inibida pelas concentrações utilizadas da rifampicina e de outras rifamicinas.

A fixação do ARN-mensageiro aos ribossomos é inibida pelo cloranfenicol e o tianfenicol, que competem com o ácido nucleico na ligação com a fração 30S. Mais importante, porém, é a ação destes antimicrobianos ao se ligarem, reversivelmente, à fração 50S do ribossomo, impedindo a ligação do ARN-t e inibindo a ação das peptidiltransferases, bloqueando, assim, a união dos aminoácidos na formação do polipeptídeo. A ação do cloranfenicol e do tianfenicol não impede a formação dos nucleotídeos, não afetando a síntese de ADN e ARN. Resultando de sua ação, o cloranfenicol e o tianfenicol inibem a síntese proteica e exercem efeito bacteriostático sobre a maioria dos germes sensíveis. Consequentemente, se a droga é eliminada, a célula reassume a síntese proteica normal e continua sua reprodução em curto período. Entretanto, o cloranfenicol pode exercer uma ação bactericida contra determinados patógenos que se mostram particularmente sensíveis à droga, tais como o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e a *Neisseria meningitidis*. Tal ação é obtida mesmo em concentrações habitualmente utilizadas em terapêutica. Eventualmente, em doses mais elevadas, a ação bactericida pode ser observada em outros microrganismos, como *E. coli, S. typhi* e *S. aureus*. Esta ação bactericida não tem seu mecanismo suficientemente claro, sendo, possivelmente, resultante de defeitos na parede celular, em consequência da falha na sua composição proteica. O cloranfenicol tem pequena afinidade pelos ribossomos 80S das células de mamíferos e plantas, o que explica sua toxicidade seletiva para as bactérias. Contudo, a síntese das proteínas das mitocôndrias é similar ao ribossomo 70S, e sua inibição pelo cloranfenicol é responsável pela toxicidade hematológica, com depressão medular causada pela droga, mesmo em doses utilizadas em terapêutica.

As lincosamidas (lincomicina e clindamicina) ligam-se, também, à subunidade 50S, agindo de modo semelhante ao cloranfenicol. Entretanto, habitualmente, não se observa toxicidade hematológica com esses antibióticos.

As tetraciclinas ligam-se à fração 30S, impedindo a ligação dos ARN-de-transporte, impossibilitando o aporte de aminoácidos e bloqueando a síntese proteica. Exercem ação bacteriostática. Esses antibióticos são transportados para o interior da célula por um mecanismo ativo de transporte dependente de energia e, em concentrações muito elevadas, podem exercer atividade quelante sobre íons metálicos, como o magnésio. As tetraciclinas podem exercer ação tóxica sobre as células de mamíferos, seja por sua afinidade pelos íons Mg^{++} ou pela inibição da síntese de proteínas. Esta ação, em geral, só se manifesta em doses elevadas, pois as células de mamíferos não dispõem do sistema ativo de transporte.

Os antibióticos macrolídeos e o ácido fusídico também se ligam à fração 50S do ribossomo, inibindo a translocação do ARN-t, bloqueando a união dos aminoácidos na formação da cadeia peptídica. Esses antibióticos são, primariamente, bacteriostáticos e competem com o cloranfenicol e as lincosamidas na ligação pelo mesmo receptor. Dessa maneira, essas drogas são antagônicas entre si. A toxicidade seletiva dos macrolídeos para as bactérias e sua pequena ação tóxica para os mamíferos devem-se ao fato de estes fármacos terem afinidade pela subunidade 50S bacteriana e pela sua não ligação à subunidade 60S das células dos mamíferos.

As alterações no ribossomo são observadas com os aminoglicosídeos. Estes antibióticos interferem na síntese das proteínas, produzindo seu bloqueio ou causando a formação de proteínas erradas, dependendo da fração do ribossomo à qual se ligam. Em concentrações subinibitórias, essas drogas se ligam à fração 50S, inibindo a síntese proteica ao impedirem o processo de acoplamento dos aminoácidos, que provoca a formação e o alongamento dos peptídeos. Essa ação tem efeito bacteriostático, e é a menos importante. Em concentrações terapêuticas, os aminoglicosídeos juntam-se à fração 30S, provocando uma distorção no ARN-mensageiro ligado a esta fração do ribossomo. Com isso, a união dos aminoácidos se faz de maneira diferente da codificada geneti-

camente, originando-se proteínas aberrantes. Estas proteínas erradas, ao serem incorporadas à membrana celular, enzimas respiratórias e outras estruturas essenciais, provocam alterações em sua função, que levam à morte celular (p. ex., a alteração da permeabilidade celular ou o não funcionamento de enzimas respiratórias). Esta ação dos aminoglicosídeos causa efeito bactericida e só se manifesta nos microrganismos em atividade metabólica de crescimento; portanto, a associação com o cloranfenicol tem efeito antagônico, pois este antibiótico, ao deter o crescimento (inibição da síntese proteica), limita a formação das proteínas erradas.

ANTIMICROBIANOS QUE INIBEM A SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Como discutido no item anterior, a síntese de proteínas depende de ácidos ribonucleicos, que codificam o molde da proteína específica, transportam aminoácidos (matéria-prima das proteínas) e elaboram sua união para formar a proteína de acordo com o código genético (ARN-ribossômico). Ademais, ácidos nucleicos participam do sistema de mitocôndrias (ADN) e constituem o cromossomo das células (ADN-cromossômico). A síntese dos ácidos nucleicos fundamenta-se numa sequência metabólica de derivados do ácido fólico, da qual participam diferentes redutases e sintetases, que podem ser inibidas por quimioterápicos sulfamídicos e diaminopirimidínicos, como a trimetoprima e a pirimetamina.

Nas células de mamíferos, o ácido fólico é utilizado pré-formado, entrando na constituição dos alimentos (espinafre, agrião, ervilha e outros vegetais, fígado e carnes em geral). As bactérias (com exceção de algumas, como *P. aeruginosa*, *E. faecalis*), os protozoários e os fungos, entretanto, são incapazes de utilizar o ácido fólico pré-formado, necessitando sintetizá-lo a partir do ácido paraminobenzoico (PABA) presente na matéria orgânica. Por ação de redutases, o ácido fólico é reduzido a ácido folínico e este passa à sua forma ativa, os tetraidrofolatos, que são cofatores para a formação de bases purínicas e pirimidínicas, tais como timina, adenina, guanina, metionina. Estas, unindo-se a uma pentose (ribose ou desoxirribose), originam nucleosídeos (timidina, guanosina, adenosina e outros), os quais, ao se ligarem, formarão os ARN e ADN. A síntese de timidilatos (timidina) é um dos caminhos importantes para a formação do ADN nuclear (Fig. 4.5).

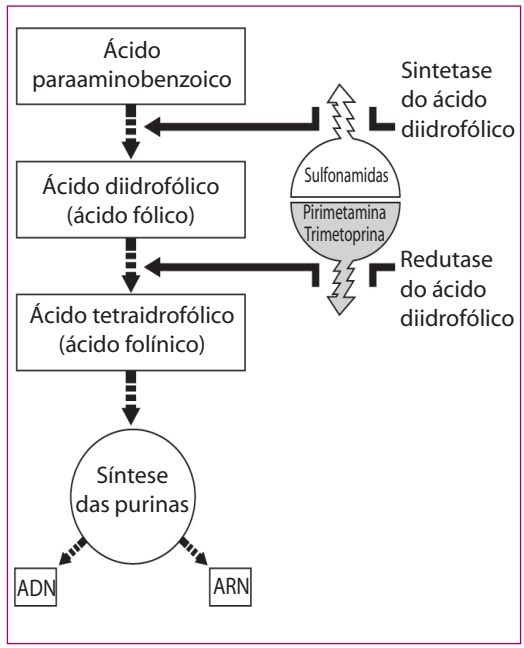

Fig. 4.5 Metabolismo dos derivados do ácido fólico e ação das sulfas e pirimidinas. Fonte: Adaptado de Smith JT, Amyes SG. Br Med Bull 1984;40:42; e de Angehrn P, Then R. Arzneim Forsch 1973;23:447.

As sulfonamidas são drogas essencialmente bacteriostáticas, e sua ação é potencializada pela trimetoprima. O mecanismo de ação dessa associação de antimicrobianos fundamenta-se na inibição sequencial da síntese de ácidos nucleicos e de proteínas. As sulfonamidas inibem as sintetases que transformam o PABA em ácido fólico, e a trimetoprima bloqueia as redutases que reduzem o ácido fólico a ácido folínico, impedindo, dessa forma, a formação dos ácidos nucleicos. Em consequência da ação sobre a síntese do ADN, as bactérias deixam de se reproduzir, e o bloqueio da síntese do ARN causa a inibição da formação de proteínas, a qual é dependente dos ARN-mensageiros, ARN-de-transporte, e ARN-ribossômicos. Como resultado dessas ações, o efeito das sulfas e da trimetoprima é primariamente bacteriostático.

As diaminopirimidinas, representadas pela pirimetamina e a trimetoprima, têm uma ação sequencial naquela cadeia metabólica, inibindo a ação das diidrofolato-redutases e impedindo a formação dos tetraidrofolatos. A ação antimicrobiana das pirimidinas deve-se à sua maior afinidade pela diidrofolato-redutase de diferentes microrganismos e à pequena afinidade pela enzima correspondente de mamíferos. Dessa maneira, pequenas concentrações das drogas são ativas contra certos agentes infecciosos, causando efeito nocivo mínimo para as células humanas. Assim, a diidrofólico-redutase de bactérias é 50.000 a 100.000 vezes mais sensível à ação da trimetoprima do que a enzima de mamíferos; já em relação à enzima de plasmódios da malária, a diferença de semelhança a esta droga é de 2.000 vezes. A ação da pirimetamina sobre os plasmódios (e provavelmente sobre o toxoplasma) ocorre com a afinidade semelhante à da trimetoprima. Entretanto, a afinidade pela enzima de bactérias é a mesma apresentada para as células de mamíferos, o que impede o uso da pirimetamina no tratamento de infecções bacterianas.

ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA REPLICAÇÃO DO ADN-CROMOSSÔMICO

O ADN-cromossômico é formado por duas cadeias de nucleotídeos em espiral, as quais se encontram enroladas de modo fortemente apertado, a fim de ocuparem o menor espaço na célula. Este superespiralamento do ADN é controlado por ação de uma enzima, a ADN-girase (ou topoisomerase II). Por ocasião da divisão celular, a ADN-girase provoca uma incisão nas cadeias do ADN-cromossômico, que se separam. Sob a ação de outra enzima, a ADN-polimerase, forma-se uma cadeia de nucleotídeos complementar a cada uma das cadeias antigas, que são ligadas a estas novamente pela ação da ADN-girase, voltando a ocorrer, a seguir, o superespiralamento do ADN. O superespiralamento e a replicação do ADN-cromossômico são também controlados pela topoisomerase IV, esta última mais especificamente nas bactérias gram-positivas.

Existem várias substâncias que atuam na replicação do ADN-cromossômico, a maioria também se mostrando tóxica para a célula humana, como é o caso da mitomicina, um antibiótico antineoplásico. Dentre os antimicrobianos, as principais drogas que agem por este mecanismo são as quinolonas (Tabela 4.4). A intimidade do processo não é bem conhecida, sabendo-se que as quinolonas inibem as subunidades A da ADN-girase e as subunidades ParC e ParE da topoisomerase IV; com isto, o ADN tem suas espirais relaxadas, ocupando um espaço maior que o contido na bactéria. Esta ação explica o alongamento anormal das bactérias, que ocorre sob a influência das quinolonas, e, por fim, o rompimento da célula bacteriana. Além disso, as incisões expostas nas cadeias do ADN induzem à produção de exonucleases, que podem degradar o cromossomo, com consequente morte celular. Paradoxalmente, as quinolonas, em elevada concentração, têm ação bacteriostática, provavelmente por inibirem a síntese do ARN.

Tabela 4.4
Antibióticos que Inibem Topoisomerases (Bactericidas)

Fluoroquinolonas

AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS EM CONCENTRAÇÕES SUBINIBITÓRIAS. INIBIÇÃO DE ADESINAS

Como já mencionado, a ação antimicrobiana dos antibióticos depende de sua concentração no meio no qual se situa o germe sensível. Desde que em concentrações adequadas, as drogas agem por diferentes mecanismos primários de ação que lhes dão as características de serem bactericidas ou bacteriostáticas. Entretanto, como vimos, mecanismos secundários podem ser o fundamento principal da ação de um antibiótico. Os aminoglicosídeos, por exemplo, exercem sua ação letal sobre as bactérias por causarem defeitos em suas membranas celulares, enzimas e outras estruturas metabóli-

cas, em resultado destas estruturas terem sido formadas por proteínas erradas resultantes da ação destes antibióticos em nível ribossomal.

Concentrações elevadas de antibióticos bacteriostáticos provocam efeito bactericida. Tal efeito resulta de alterações secundárias provocadas por mecanismos primários, como, por exemplo, a falta de formação de proteínas para estruturas essenciais da célula ou por alterações primárias ainda não conhecidas. Por outro lado, concentrações subinibitórias podem causar efeitos diferentes dos obtidos com as concentrações terapêuticas.

O efeito de concentrações subinibitórias sobre a célula bacteriana pode resultar de ações anômalas sobre os receptores das drogas antimicrobianas ou ser devido à interferência em outros locais. Alguns antibióticos, em concentrações subinibitórias, reduzem a capacidade de aderência das bactérias aos tecidos. Esta propriedade tem sido observada nas tetraciclinas, estreptomicina, cloranfenicol, clindamicina e associação de sulfas com trimetoprima. Sabe-se que a capacidade de aderência dos microrganismos está relacionada à presença de adesinas na superfície bacteriana, as quais se ligam especificamente a receptores na superfície da célula epitelial. Estas adesinas são formadas, principalmente, pelas fímbrias e fibrilas, que são apêndices filamentosos curtos, numerosos, situados, respectivamente, na superfície das bactérias gram-negativas e gram-positivas.

As adesinas têm composição proteica. Por tal motivo, os antibióticos que interferem na síntese proteica, seja bloqueando a síntese seja originando proteínas anômalas, podem alterar a formação das adesinas. Tem sido relatado que os antibióticos, em concentrações subinibitórias, podem inibir de maneira diferenciada os fatores proteicos que compõem as adesinas. A inibição da aderência bacteriana tem sido observada, também, com o uso de concentrações subinibitórias das fluorquinolonas, vancomicina, eritromicina e amoxicilina. Dessa maneira, os antibióticos em concentrações subinibitórias podem atuar como antiadesinas e exercer um papel na profilaxia de infecções como endocardite bacteriana ou infecções urinárias. É discutível, porém, a difusão deste método de uso dos antibióticos para outras situações clínicas, considerando-se a possibilidade de seleção de germes resistentes. Recentemente, Egusa e cols. relataram a diminuição da aderência de espécies de *Candida* a dentaduras de acrílico com a exposição do material a doses subterapêuticas de nistatina e anfotericina B.

BIBLIOGRAFIA

1. Alterthum F. Mecanismo de ação dos antibacterianos e mecanimos de resistência. In: Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 79.
2. Carter W, McCarty KS. Molecular mechanisms of antibiotic action. Ann Intern Med 1966;64:1087-113.
3. Carvalhal ML, Alterthum F. Morfologia e estrutura da célula bacteriana. In: Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. pp.7-19.
4. Cruz FS. Mecanismo de ação dos antibióticos. Ars Cvrandi 1974;7:9-25.
5. Di Mauro E et al. Rifampin sensitivity of the components of DNA-dependent RNA polymerase. Nature 1969;222;533-37.
6. Edmiston CE Jr., Goheen MP. Impact of subinhibitory concentrations of quinolones on adherence of enterobacteriaceae to cells of small bowel. Rev Infect Dis 1989;11 (Suppl 5):S948-49.
7. Egusa H et al. Exposure to subtherapeutic concentrations of polyene antifungals suppresses the adherence of *Candida* species to denture acrylic. Chemotherapy (Basel) 2000;46:267-74.
8. Freitas CC. Como as penicilinas e outros beta-lactâmicos matas e lisam as bactérias. Ciência e Cultura 1983;35:1121-30.
9. Gale EF. The nature of the selective toxicity of antibiotics. Brit Med Bull 1960;16:11-15.
10. Gaon D et al. Classificação e mecanismo de ação dos antibióticos. Ars Cvrandi 1980;(13):8-58.
11. Georgopapadakou NH, Liu FY. Penicillin-binding proteins in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1980;18:l48-57.
12. Hitchings GH. Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole. J Infect Dis 1973l128(Suppl): S433-36.
13. Hooper DC et al. Mechanisms of action and resistance of ciprofloxacin. Am J Med 1987;82 (Suppl 4A):12-20.
14. Kahan FM et al. The mechanism of action of fosfomycin. Ann N Y Acad Sci 1974;235:364-86.
15. Kaji A et al. Mode of action of antibiotics on various steps of protein synthesis. Adv Cytopharmacol 1981;1:99-111.
16. Klainer AS, Perkins RL. Surface manifestations of antibiotic-induced alterations in protein synthesis in bacterial cell. Antimicrob Agents Chemother 1972;1:164-70.
17. Lagrou K et al. Subinhibitory concentrations of erythromycin reduce pneumococcal adherence to respiratory epithelial cells in vitro. J Antimicrob Chemother 2000;46:717-23.

18. Lorian V. The mode of action of antibiotics on gram-negative bacilli. Arch Intern Med 1971;128:623-32.
19. Lorian V. Some effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on bacteria. Bull N Y Acad Med 1975;51:1046-55.
20. McGee ZA et al. Wall-deffective microbial variants: terminology and experimental design. J Infect Dis 1971;123:433-38.
21. Michel-Briand Y. Le mécanisme d'action des deux grandes familles d'antibiotiques: beta-lactamines et aminosides. Ann Anesthes Franc 1979;20:571-76.
22. Nagarajan R. Antibacterial activities and mode of action of vancomycin and related glycopeptides. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:605-09.
23. Oerter D et al. Effect of chloramphenicol and thiamphenicol on mitochondrial components and the possible relationship to drug toxicity. Postgrad Med J. 1974;50 (Suppl 5):65-8.
24. Rahal JJ, Simberkoff MS. Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1979;15: 13-18.
25. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:943-50.
26. Rolinson GN. Os antibióticos vistos ao microscópio. Folha Med (Br) 1977;74:773-77.
27. Rolinson GN. Subinhibitory concentrations of antibiotics. J Antimicrob Chemother 1977;3:111-13.
28. Russel AD. The mechanism of action of some antibacterial agents. Prog Med Chem 1969;6:135-99.
29. Said I et al. Penicillin tolerance in *Streptococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1987;31: 1150-52.
30. Silva NP et al. Mecanismo de ação dos antibióticos. Medicina e Cultura. 1983;38:74-78.
31. Smith JT. The mode of action of quinolones. Infection 1986;14(suppl 1):3-15.
32. Spratt BG. Distinct penicillin-binding proteins involved in the division, elongation and shape of Escherichia coli k12. Proc Natl Acad Sci USA 1975;72:2999-3003.
33. Spratt BG. Properties of the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* k12. Eur J Biochem 1977;72:341-52.
34. Storm DR. Mechanism of bacitracin action. Ann N Y Acad Sci 1974;235:387-98.
35. Swenson RM, Sanford JP. Clinical implications of the mechanism of action of antimicrobial agents. Adv Intern Med 1970;16:372-99.
36. Tomasz A. Penicillin-binding proteins in bacteria. Ann Intern Med 1982;96:502-04.
37. Trabulsi R, Zuliani ME. Mecanismo de ação dos antibióticos. Ars Curandi 1972;5:8-28.
38. Vaxman DJ, Strominger JL. Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of ß-lactam antibiotics. Ann Rev Biochem 1983;52:825-69.
39. Vosbeck K et al. Effects of low concentrations of antibiotics on *Escherichia coli* adhesion. Antimicrob Agents Chemother 1982;21:864-69.
40. Zimmerman W. Penetration of ß-lactam antibiotics into their target enzymes in *Pseudomonas aeruginos*a. Antimicrob Agents Chemother 1980;18:94-100.

Resistência Bacteriana

CAPÍTULO 5

A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno genético, relacionado à existência de genes contidos no microrganismo, que codificam diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a ação das drogas. A resistência pode ser natural, quando os genes de resistência fazem parte do código genético do microrganismo, ou adquirida, quando os genes de resistência não estão normalmente presentes no código genético do germe, e são a ele incorporados. A resistência adquirida pode ser originada em mutações que ocorrem no microrganismo durante seu processo reprodutivo e que resultam de erros de cópia na sequência de bases que formam o AND (ácido desoxirribonucleico). A outra origem da resistência é a importação dos genes causadores do fenômeno, consistindo na resistência transferível.

A resistência entre as bactérias causadoras de infecção humana era pouco frequente ao início da era da antibioticoterapia. A expansão do problema coincide com a introdução e ampla utilização de inúmeros antimicrobianos na década de 1950, agravando-se a partir de 1960, com a introdução dos novos antibióticos beta-lactâmicos. A importância das substâncias antimicrobianas no aumento do fenômeno da resistência reside no seu papel selecionador dos exemplares resistentes, por meio da pressão seletiva resultante de seu emprego clínico (humano e veterinário), industrial (conservação de alimentos), comercial (engorda de animais, tratamento de vegetais) e experimental. O problema é, sobretudo, observado no ambiente hospitalar, onde a pressão do uso dessas drogas é maior.

Nos dias atuais, tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, o problema da resistência microbiana é particularmente preocupante com os estafilococos resistentes à oxacilina e, agora, aos glicopeptídeos; os enterococos resistentes à ampicilina e, agora, aos glicopeptídeos; os pneumococos resistentes às penicilinas e, agora, às cefalosporinas; as *P. aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacter* e *Klebsiella*, multirresistentes a beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas; o *Mycobacterium tuberculosis*, multidroga-resistente; as espécies de *Candida* resistentes aos azóis antifúngicos. Ademais, existem problemas específicos em outros países, como a diminuição da sensibilidade do meningococo aos beta-lactâmicos na Espanha, ou a resistência a múltiplas drogas de *Shigella*, na África, de *Salmonella typhi*, na Índia e de *Vibrio cholerae*, no Equador. No Brasil, até o início do Século XXI, a resistência de bactérias gram-positivas, com exceção dos estafilococos hospitalares resistentes às penicilinas (incluindo a oxacilina), ainda não havia atingido grande magnitude. Contudo, passada uma década, chegamos a 2014 com o surgimento e difusão da resistência às penicilias e às cefalosporinas em pneumococos causadores de meningites e a expansão de enterococos resistentes às penicilinas. E mais, o aparecimento e aumento de estafilococos resistentes à meticilina e à oxicilina no meio extra-hospitalar. Em relação aos bacilos gram-negativos entéricos e aos não fermentadores, a resistência é elevada entre nós, tanto no ambiente hospitalar quanto no comunitário. O mesmo ocorre com o gonococo, na atualidade somente mostrando boa sensibilidade às cefalosporinas de terceira geração.

CONCEITOS

Tolerância

Este termo é utilizado para designar o fato de algumas bactérias mostrarem-se sensíveis às concentrações inibitórias mínimas de deter-

minados antibióticos, isto é, sofrerem bacteriostase, mas não sofrerem a ação das concentrações bactericidas mínimas habituais destas mesmas drogas. O fenômeno tem sido registrado principalmente no estafilococo e em algumas cepas de enterococos, pneumococos e estreptococos beta-hemolíticos, associado ao uso de penicilinas, cefalosporinas e vancomicina. Por definição, a tolerância é diagnosticada quando a concentração bactericida mínima (CBM) é 32 vezes maior, às vezes mais, que a concentração inibitória mínima (CIM), devendo-se recordar que habitualmente a CBM é igual ou somente maior em uma ou duas diluições que a CIM. Em termos práticos, a tolerância não oferece dificuldades terapêuticas para a maioria das infecções em pacientes com imunidade preservada, uma vez que a atividade bacteriostática da droga é suficiente para permitir aos fatores imunitários do indivíduo eliminar o microrganismo. A tolerância pode provocar efeitos semelhantes à resistência em circunstâncias clínicas definidas, como as sepses em pacientes imunocomprometidos, ou as endocardites ou as osteomielites, registrando-se falha terapêutica da oxacilina em infecções por estafilococos tolerantes a esta droga.

Persistência

O termo persistência é utilizado para significar a sobrevivência do microrganismo nos tecidos ou líquidos orgânicos, apesar da sensibilidade à droga utilizada para combatê-lo. A persistência pode ser devida à quantidade insuficiente do antibiótico que chega ao foco de infecção (p. ex., abscessos, localização meníngea ou óssea); à inativação do antibiótico por enzimas produzidas por outros germes associados no local da infecção; ou à sobrevivência da bactéria como um esferoplasto ou protoplasto, ou forma L, desde que o microrganismo esteja submetido a antibiótico que age na parede celular e esteja situado em líquidos orgânicos hipertônicos (p. ex., persistência de *Escherichia coli* sensível à ampicilina em vias urinárias). A persistência devido à inativação do antibiótico pela ação de enzimas produzidas por microrganismos associados no local da infecção pode ser observada, seja quando todos os microrganismos estiverem envolvidos na gênese do quadro clínico ou quando os germes associados inativadores fizerem parte da microbiota da região. No primeiro caso, temos como exemplo as infecções peritoneais causadas por microbiota mista, contendo o *Bacteroides fragilis* e *Escherichia coli.* Nesse caso, ainda que a *E. coli* seja sensível à ampicilina, o antibiótico não terá ação sobre este microrganismo por ser inativado por beta-lactamases produzidas pelo anaeróbio. A inativação por germes saprófitos do local pode ser observada, por exemplo, na falência da penicilina no tratamento de estreptococcias faringoamigdalianas, em consequência da penicilinase produzida por estafilococos ou por moraxelas da microbiota da boca.

Resistência

Diz-se que uma bactéria é resistente a um determinado antibiótico quando o germe é capaz de crescer *in vitro* em presença da concentração inibitória que esta droga atinge no sangue. O conceito de resistência é relativo e é enunciado em função das concentrações terapêuticas possíveis de serem obtidas no sangue. E isto porque a concentração sanguínea é muito inferior àquela alcançada em certos líquidos ou tecidos orgânicos, como a bile e a urina. Assim, uma bactéria pode ser resistente à concentração da droga atingida no sangue e, no entanto, ser destruída por esta mesma droga ao se localizar, por exemplo, nas vias urinárias, devido à mais elevada concentração neste local. O inverso pode ocorrer, ao se localizar uma bactéria sensível em uma região na qual o antibiótico não alcança boa concentração. Denomina-se resistência simples quando o germe é resistente a uma só droga; resistência múltipla quando é resistente simultaneamente a duas ou mais. Chama-se resistência cruzada quando o mecanismo bioquímico de resistência a uma droga é o mesmo para outras. Assim, por exemplo, o mecanismo de resistência do *Staphylococcus aureus* para a penicilina G deve-se à produção de uma enzima, uma beta-lactamase, a qual inativa esse antibiótico, e também a penicilina V, a ampicilina e a amoxicilina. As bactérias gram-negativas podem ser, igualmente, produtoras de beta-lactamases, algumas das quais mostram atividade não só contra penicilinas, mas, também, contra as cefalosporinas e carbapenemas.

Para a maioria das bactérias, não são os antibióticos que transformam um indivíduo sensível em resistente. O que pode ocorrer com o uso de antibióticos é a seleção de germes resistentes já previamente existentes em uma população bacteriana. Embora a seleção seja o principal mecanismo do aumento da resistência pelo uso de antibióticos, tem sido observado que alguns antimicrobianos podem induzir a resistência e, mesmo, funcionar como agentes mutagênicos. Este fenômeno tem sido descrito com o emprego de doses subinibitórias de antimicrobianos, principalmente das fluoroquinolonas (Couce e Blázquez).

A resistência pode ser natural e adquirida.

Resistência Natural

A resistência natural, ou intrínseca, caracteriza uma determinada espécie bacteriana e compõe a herança genética cromossômica do microrganismo. A resistência natural é um caráter hereditário, transmitido verticalmente às células-filhas, comandado por genes cromossômicos, os quais determinam na célula bacteriana a ausência de receptores para a ação dos antibióticos ou a existência de estruturas e mecanismos que impedem a ação da droga. A resistência natural devida à ausência do receptor é observada, por exemplo, entre os micoplasmas em relação aos antibióticos beta-lactâmicos, já que esses microrganismos não possuem parede celular, local de ação destes antibióticos. Outro mecanismo é a impermeabilidade à droga, devida à existência no microrganismo de estruturas que impedem o antibiótico de chegar a seu receptor. Assim, a resistência natural dos bacilos gram-negativos à penicilina G está relacionada à composição própria das membranas externas da sua parede celular, que impede o antibiótico de atravessar esta estrutura para ligar-se ao seu receptor, as proteínas ligadoras de penicilina. A resistência natural também pode ser devida à produção de enzimas que inativam o antibiótico. A determinação dessas enzimas tem sido estudada, principalmente, em relação aos antibióticos beta-lactâmicos. Tanto as bactérias gram-negativas como as gram-positivas são, naturalmente, capazes de produzir beta-lactamases de origem cromossômica. Na maioria das espécies, a quantidade de beta-lactamases produzida é mínima e não provoca resistência dos germes, com exceção das espécies de *Klebsiella, Enterobacter* e *Serratia*, que são naturalmente resistentes à ampicilina. Entretanto, o aumento da produção das enzimas pode ocorrer, seja por mutação cromossômica ou pela indução na presença de antibióticos.

Resistência Adquirida

A resistência adquirida consiste no surgimento do fenômeno da resistência a um ou vários antimicrobianos numa população bacteriana originalmente sensível a esses mesmos antimicrobianos. A resistência adquirida resulta de modificações na estrutura ou no funcionamento da célula bacteriana, as quais são decorrentes de fatores genéticos adquiridos por mecanismos que alteram o cromossomo bacteriano ou afetam elementos extracromossômicos formados por segmentos de ADN, e denominados plasmídios.

Os plasmídios podem multiplicar-se no citoplasma bacteriano de maneira independente do cromossomo da bactéria e contêm genes que conferem à célula características biológicas adicionais, entre as quais a expressão de resistência aos antimicrobianos. Além de existirem de modo autônomo, os plasmídios podem incorporar-se ao cromossomo bacteriano, neste caso multiplicando-se no mesmo ritmo que este. Embora os plasmídios não sejam essenciais à vida da célula bacteriana, sua presença habitualmente é vantajosa para as bactérias que os possuem. Em alguns plasmídios, existem genes que conferem propriedades metabólicas adicionais à bactéria (plasmídios metabólicos). Outros plasmídios podem apresentar determinantes genéticos que aumentam a virulência do microrganismo (plasmídios de virulência), codificando a produção de toxinas, a aderência da bactéria, a capacidade invasiva do germe e outros fatores de virulência. Um tipo especial de plasmídio é o denominado plasmídio conjugante, pois promove a ligação física entre bactérias. A maioria das espécies bacterianas patogênicas para o homem também apresenta plasmídios contendo genes que conferem ao germe resistência a um ou a vários antimicrobianos. Estas partículas são chamadas plasmídios R ou de resistência, e podem existir de maneira autônoma ou integrada a plasmídios conjugantes, quando são chamados fatores de transferência de resistência (RTF).

Além dos plasmídios, as células bacterianas podem conter outro elemento genético denominado transposon (ou transpossomo), constituído por partículas de ADN capazes de transpor-se, dentro de uma mesma célula, de plasmídios para o cromossomo e vice-versa, e entre plasmídios entre si, podendo ainda inserir-se em bacteriófagos. Este processo de recombinação genética é conhecido com o nome de transposição.

Enquanto resistência natural não possui grande significado prático, por ser previsível e constante, bastando conhecer o espectro de ação de um antibiótico para evitá-la, a resistência adquirida é causa de importantes problemas clínicos, por ser variável. A aquisição de resistência por uma célula bacteriana sensível é sempre decorrente de uma alteração genética que se expressa bioquimicamente. A resistência adquirida resulta de mutações no cromossomo bacteriano (o que origina o surgimento de genes de resistência numa bactéria sensível) ou pela transferência de genes de resistência de uma célula para outra. As duas modalidades de resistência, a mutação e a transferível, podem estar presentes na mesma bactéria.

MECANISMOS DE AQUISIÇÃO DE RESISTÊNCIA

Resistência Adquirida por Mutação ou Cromossômica

As mutações são fenômenos espontâneos, possíveis de ocorrer no momento da divisão celular, mas que podem ser provocados por determinados agentes chamados mutagênicos, tais como os raios X, os raios ultravioleta e o ácido nitroso. As mutações, eventualmente, podem ser provocadas pelo emprego de antimicrobianos, principalmente quando administrados em doses subinibitórias. A resistência de bactérias às drogas pode surgir devido ao fenômeno da mutação espontânea, sendo em geral simples (isto é, para um tipo de drogas) e podendo ser transmitida verticalmente para suas descendentes. A mutação é um fenômeno raro, mesmo entre as bactérias, ocorrendo o surgimento de mutantes resistentes a um determinado antibiótico na proporção de um para cada 100 milhões a um para cada 10 bilhões de células que se reproduzem. Os mutantes resistentes geralmente têm menor capacidade de sobrevivência que as cepas normais, apresentando ritmo de crescimento mais lento, menor resistência a variações de pH, maior sensibilidade à competição biológica e habitualmente desaparecem com o progredir da população microbiana sensível. Essas bactérias são denominadas defectivas.

Para a maioria dos antibióticos, a resistência por mutação estabelece-se por múltiplas etapas, isto é, são necessárias seguidas mutações em um mesmo gene para que sejam atingidos altos níveis de resistência. Este mecanismo geralmente provoca baixos níveis de resistência, desenvolvendo-se lentamente. Dessa maneira, é possível o controle terapêutico inicial do mutante com a elevação da dose do medicamento. Outro tipo de resistência por mutação é aquele que ocorre em única etapa. Nesses casos, o surgimento de elevados níveis de resistência depende de uma única mutação. Nesse tipo de mutação, não há vantagem no emprego de doses mais elevadas do antimicrobiano, pois o nível de resistência é superior às concentrações terapêuticas das drogas. A resistência em única etapa é observada em relação à estreptomicina, à isoniazida, à rifampicina, à dapsona e a outros medicamentos utilizados na terapêutica de infecções por micobactérias, e pode ser encontrada com alguma frequência durante o tratamento da tuberculose e da hanseníase.

Resistência Transferível

A transferência de genes de uma célula doadora para outra receptora se dá por meio de quatro mecanismos principais: transformação, transdução, conjugação e transposição.

Transformação

A transformação é um mecanismo de captação, por uma célula receptora, do ADN solúvel proveniente de parte ou de todo cromossomo ou plasmídio liberado no meio por uma bactéria doadora, sendo a parte transferida incorporada ao cromossomo ou a plasmídios da célula receptora. Em condições naturais, a transformação pode ocorrer quando uma bactéria sofre morte por lise e o seu ADN livre no meio ambiente é captado por outra. Contudo, a transformação parece ser um me-

canismo de pouca importância na aquisição de resistência em condições naturais. Habitualmente, só ocorre entre bactérias da mesma espécie, já tendo sido observada entre hemófilos, neissérias, estafilococos e estreptococos, mas carece de importância prática.

Transdução

A transdução consiste na transferência de material genético de uma bactéria para outra, por meio de bacteriófagos. Os bacteriófagos utilizam o ADN bacteriano para sua própria multiplicação e, neste processo, podem incorporar ao genoma das novas partículas virais fragmentos de ADN cromossômico ou plasmidial da bactéria parasitada, contendo genes de resistência. Ao infectarem uma nova bactéria, os bacteriófagos podem, então, introduzir nesta célula a característica de resistência da célula precedente. A transdução é um mecanismo limitado de transferência de resistência, pois ocorre somente entre bactérias da mesma espécie. A transdução de genes cromossômicos de resistência não tem importância prática, porque só casualmente se dará a incorporação ao fago de fragmentos de ADN cromossômico com genes de resistência. Já a transdução de genes de resistência localizados em plasmídios é geralmente muito eficaz, sobretudo quando os plasmídios são muito pequenos. É o que ocorreu nos estafilococos, que adquiriram resistência à penicilina G por esse mecanismo.

Conjugação

A conjugação é um mecanismo de transferência de material genético de uma célula bacteriana viável para outra, através do contato físico entre elas, realizado por uma organela, denominada fímbria sexual, ou diretamente pelo contato célula a célula. A fímbria é formada pela bactéria doadora, que possui um plasmídio conjugativo, ocorrendo a passagem deste plasmídio para a célula receptora, sem que haja perda do caráter pela célula doadora, devido à replicação do ADN plasmidial. Esta transferência de plasmídios conjugativos por meio de fímbrias é habitualmente observada entre os bacilos gram-negativos. Já a transferência pelo contato célula a célula é observada entre os cocos gram-positivos (estreptococos, enterococos e estafilococos), e resulta da secreção pela célula doadora de uma substância chamada feromônio, que provoca a adesão e a agregação da célula doadora às células receptoras, possibilitando a transferência dos plasmídios conjugativos. Os plasmídios conjugativos que conferem resistência aos antibióticos são os chamados fatores R e, frequentemente, apresentam genes de resistência para dois ou três antibióticos, sendo possível o encontro de genes para resistência a até 10 tipos de drogas. A resistência por plasmídios R, conjugativos ou não conjugativos, é conhecida como resistência plasmidial, ou resistência extracromossômica, ou resistência infecciosa. A resistência infecciosa ou extracromossômica é observada, principalmente, entre os bacilos gram-negativos, gonococo, *B. fragilis* e enterococo, podendo ocorrer entre bactérias da mesma espécie ou entre espécies e gêneros diferentes, e até mesmo entre gram-negativos e gram-positivos.

Na atualidade, a conjugação constitui o mais frequente processo de resistência bacteriana aos antimicrobianos em hospitais, favorecido pela pressão seletiva do uso dessas drogas nesse ambiente.

Transposição

Denomina-se transposição, a transferência de genes de um plasmídio para outro, para o cromossomo ou para um bacteriófago, bem como do cromossomo para plasmídios, dentro de uma célula. Essa transferência se dá através de transposons. Diferentemente dos plasmídios, os transposons não são capazes de se replicar independentemente. Os transposons, ao se incorporarem aos plasmídios ou ao cromossomo bacteriano, podem manter-se estáveis e replicar-se junto ao ADN receptor. Por serem pequenos fragmentos de ADN, os transposons, habitualmente, transportam poucos genes e, por isso, em geral, codificam resistência simples ou resistência para duas ou não mais do que três drogas. Vários grupamentos de antibimicrobianos já foram envolvidos nesse processo de aquisição de resistência, como os aminoglicosídeos, sulfonamidas, eritromicina, cloranfenicol, ampicilina e trimetoprima.

Resistência Induzida

A indução enzimática é um fenômeno conhecido entre os sistemas celulares, consistindo na produção, pela célula, de um determinado elemento, quando submetida à ação de um outro elemento. A indução é um fenômeno genético e resulta da desrepressão (liberação) de genes responsáveis por uma determinada característica da célula que estavam reprimidos por um outro gene produtor de uma substância repressora. A cefoxitina e as carbapenemas (imipeném e meropeném) constituem os mais potentes antibióticos indutores de resistência, desreprimindo a produção de beta-lactamases em alguns microrganismos. As cefalosporinas da terceira geração, as ureidopenicilinas, as amidinopenicilinas e o ácido clavulânico mostram-se indutores menos potentes na prática clínica, enquanto a indução de resistência pelo aztreonam, pelo sulbactam e tazobactam, e pelas cefalosporinas da quarta geração é mínima. A resistência induzida pelos antibióticos beta-lactâmicos é variável com a concentração da droga; alguns antibióticos só demonstrando a indução enzimática em altas concentrações, como, por exemplo, as cefalosporinas da terceira geração, enquanto a cefoxitina e o imipeném são indutores de resistência mesmo em concentrações subinibitórias. A resistência induzida pelos antibióticos beta-lactâmicos entre os bacilos gram-negativos resulta da desrepressão da síntese de beta-lactamases, consequente à interação entre o antibiótico e o repressor, dentro da célula. A desrepressão induzida é reversível com a retirada da droga. A beta-lactamase induzida pode antagonizar não só a ação do antibiótico indutor, mas também a de outros beta-lactâmicos, como ocorre com a cefoxitina. Sendo assim, as novas cefalosporinas e outros novos beta-lactâmicos são capazes de causar resistência para si próprios e resistência cruzada para outras cefalosporinas da primeira, segunda e terceira gerações, para as penicilinas e para outros antibióticos beta-lactâmicos. Recentemente, Ogle e col. também relataram a aquisição de resistência de origem cromossômica entre estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* ao norfloxacino e ao ciprofloxacino, durante a terapêutica com estas quinolonas.

MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE RESISTÊNCIA

Os mecanismos genéticos que codificam a resistência bacteriana se exteriorizam ante os antimicrobianos por seis principais mecanismos bioquímicos de ação: inativação da droga por enzimas; alteração da permeabilidade bacteriana à droga; alteração de sistemas de transporte na célula; retirada ativa da droga do meio intracelular (efluxo); alteração do receptor da droga; modificação do sistema metabólico ativo para a droga e síntese de vias metabólicas alternativas.

Inativação Enzimática

A inativação enzimática da droga, por meio do bloqueio ou modificação da estrutura do antimicrobiano por enzimas, é o mecanismo mais importante de resistência microbiana. A destruição enzimática dos antibióticos beta-lactâmicos por enzimas denominadas beta-lactamases é a causa principal de resistência a esses antibióticos. Essas enzimas são, frequentemente, produzidas por bactérias gram-positivas e gram-negativas, e hidrolisam a ligação amida do anel beta-lactâmico, causando a destruição irreversível da atividade antibacteriana dos antibióticos beta-lactâmicos. Além de causar a resistência do microrganismo ao beta-lactâmico utilizado para seu combate, a produção de beta-lactamases pode interferir na sobrevivência de outros microrganismos, sensíveis ao antibiótico, quando o germe produtor da enzima se encontra presente como parte de uma microbiota mista. É o que pode ocorrer na orofaringe, quando o estreptococo do grupo A permanece nas amígdalas mesmo após o tratamento com penicilinas G ou V às quais é sensível, devido à inativação do antibiótico por beta-lactamases produzidas por estafilococos ou moraxelas, ou bactérias anaeróbias, presentes na microbiota amigdaliana.

Os estafilococos são os principais patógenos gram-positivos produtores de beta-lactamases, as quais são adquiridas por mutação ou transferência de plasmídios, e são basicamente do tipo penicilinase. Raras cepas de enterococos são também produtoras de penicilinase.

Bacilos gram-negativos (*Pseudomonas, E. coli, Klebsiella, H. influenzae* e outros) também são produtores de beta-lactamases, habitualmente adquiridas por conjugação de plasmídios ou transposons, podendo inativar tanto as penicilinas (penicilinases) quanto as cefalosporinas (cefalosporinases), e até os monobactâmicos e as carbapenemas. Descrevem-se mais de 900 tipos de beta-lactamases produzidas por diferentes bacilos gram-negativos e atuantes sobre várias classes de antibióticos beta-lactâmicos.

As beta-lactamases dos hemófilos são do tipo penicilinase e são inibidas pelo ácido clavulânico e outros inibidores de beta-lactamases. Esses microrganismos são sensíveis à associação de penicilinas com inibidores de beta-lactamases e às cefalosporinas, exceto as da primeira geração.

As enterobactérias dos gêneros *Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Providencia* (grupo CESP) e *Morganella* podem ser produtoras de beta-lactamases de origem cromossômica capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, não sendo inibidas pelos inibidores de beta-lactamases. Essas beta-lactamases de origem cromossômica são induzíveis, podendo surgir no curso da terapêutica com penicilinas e cefalosporinas, sobretudo da terceira geração. Os microrganismos produtores dessas enzimas habitualmente são sensíveis às carbapenemas e às cefalosporinas da quarta geração. Por outro lado, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus* e outros bacilos gram-negativos entéricos, com alguma frequência, podem produzir beta-lactamases chamadas de espectro estendido (conhecidas pela sigla em língua inglesa ESBL) que atuam sobre penicilinas, cefalosporinas (incluindo as da quarta geração) e monobactâmicos. As ESBL têm origem em plasmídios e podem ser inibidas por inibidores de beta-lactamases. Bactérias produtoras de ESBL habitualmente mantêm a sensibilidade às carbapenemas.

Mais recentemente, bacilos gram-negativos entéricos tornaram-se produtores de beta-lactamases transmitidas por plasmídios denominadas carbapenemases, que inativam penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas. As mais conhecidas dessas enzimas são a KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) e NDM-1 (New Delhi metalo-betalactamase-1) e são também produzidas por bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* e *A. lwoffii*. Bactérias produtoras de carbapenemases, além de resistentes aos beta-lactâmicos, são também resistentes às quinolonas e aos aminoglicosídeos. As enzimas com características de carbapenemases não são inibidas por inibidores de beta-lactamases.

Em relação ao *Bacteroides fragilis*, verificou-se que mais de 90% das cepas deste germe produzem beta-lactamases cromossômicas com ação contra a maioria dos antibióticos beta-lactâmicos. Essas enzimas, em geral, são inibidas pelo ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam. Algumas cepas de enterococo podem produzir beta-lactamases do tipo penicilinase, que inativarão a ampicilina. O *M. tuberculosis* é naturalmente produtor de beta-lactamases ativas contra penicilinas e cefalosporinas.

As bactérias podem produzir enzimas do tipo adeniltransferases, nucleotidiltransferases e fosfotransferases, que inativam os aminoglicosídeos. As enzimas inativadoras dos aminoglicosídeos são codificadas em genes situados em transposons, localizados no cromossomo e em plasmídios, e a capacidade de sua produção pode ser adquirida pelo fenômeno de conjugação. Algumas das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos são amplamente distribuídas entre as espécies bacterianas, sendo produzidas por microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Em geral, a resistência a um aminoglicosídeo se estende aos demais; mas, na dependência da enzima produzida, a resistência pode não ser cruzada, e, assim, é possível o encontro de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à gentamicina e sensíveis à tobramicina. Especialmente com a amicacina, a resistência cruzada pode não ocorrer.

Em relação ao cloranfenicol, o principal mecanismo de resistência ocorre também por inativação enzimática, causada pela cloranfenicol-acetiltransferase de origem plasmidial. Sob a ação enzimática, o antibiótico modificado perde a capacidade de ligar-se ao ribossomo bacteriano, deixando, assim, de exercer a atividade antimicrobiana. A resistência ao cloranfenicol se manifesta igualmente para

o tianfenicol e tem sido observada mais frequentemente em bacilos gram-negativos causadores de infecções hospitalares. Epidemias de febre tifoide, causadas por uma cepa de *S. typhi*, albergando um plasmídio mediador da produção da cloranfenicol-acetiltransferase, foram referidas em alguns países (México, Peru), mas a maioria dos isolamentos dessa salmonela em nosso país mantém sensibilidade à droga. O cloranfenicol também permanece como uma das principais drogas para o combate do *B. fragilis*, visto ser excepcional e sem significância clínica o encontro de resistência a este antibiótico entre os microrganismos anaeróbios.

Bactérias gram-positivas e anaeróbias podem ficar resistentes à lincomicina e à clindamicina devido à inativação enzimática por uma lincosamida-nucleotidiltransferase, codificada geneticamente em plasmídios.

Alteração da Permeabilidade às Drogas

Muitos antibióticos altamente tóxicos para as bactérias gram-positivas, como, por exemplo, a penicilina, só exercem ação contra os bacilos gram-negativos em concentrações muito elevadas. Um dos mecanismos envolvidos nesta resistência natural reside na impossibilidade de o antibiótico atingir o seu local de ação, por ser incapaz de atravessar a membrana externa lipopolissacarídica dos germes gram-negativos.

A resistência por alteração na permeabilidade pode ser adquirida por mutação e passou a ter, atualmente, grande importância ao se descreverem estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes ao glicopeptídeos. Inicialmente referidos no Japão, em 1996, com o isolamento de uma amostra com sensibilidade diminuída à vancomicina, foram a seguir descritos nos EUA e, atualmente, estafilococos com resistência plena aos glicopeptídeos vêm sendo encontrados em vários países. Tais estafilococos mostram-se resistentes aos glicopeptídeos por apresentarem espessamento da parede celular, resultante do aumento de sua síntese provocada por maior número de proteínas ligadoras de penicilinas.

A resistência devida a alterações na permeabilidade promovida por genes plasmidiais é pouco frequente. Sua ocorrência é referida na *P. aeruginosa* resistente a antibióticos beta-lactâmicos, ao cloranfenicol e em cepas de *E. coli* e de *Haemophilus influenzae* resistentes ao cloranfenicol. É, também, atribuída a raras cepas de pneumococo, apresentando resistência múltipla. O mecanismo da impermeabilidade às drogas pode ser um dos fatores responsáveis pela resistência de estafilococos à meticilina (e isoxazolilpenicilinas), dos germes anaeróbios aos antibióticos beta-lactâmicos, e dos bacilos gram-negativos às quinolonas. Resulta de alterações nas porinas das membranas externas, com isto havendo o bloqueio da penetração das drogas em seu local de ação.

Alteração de Sistemas de Transporte na Célula

A passagem dos antibióticos aminoglicosídeos através das membranas bacterianas está associada à diferença de potencial elétrico existente entre o exterior e o interior da célula. Esses antibióticos têm carga elétrica positiva e são transportados para o meio interno celular, que tem carga elétrica negativa, pela diferença de potencial nas duas faces da membrana. O transporte ativo dos aminoglicosídeos é dependente de energia, a qual é derivada da passagem de elétrons, usando oxigênio ou, alternativamente, nitratos, como um terminal receptor. A passagem dos aminoglicosídeos para o interior das células só é realizada, portanto, em condições aeróbias necessárias à geração do fluxo de elétrons. Isso explica a diminuição da atividade dessas drogas em condições anaeróbias e a resistência natural das bactérias anaeróbias, as quais não dispõem deste sistema de transporte. A resistência aos aminoglicosídeos pode resultar de mutações que afetam o metabolismo energético da membrana, desta maneira diminuindo a diferença de potencial através da membrana e reduzindo a penetração dos antibióticos. A alteração no transporte dos aminoglicosídeos é, frequentemente, responsável pela resistência adquirida da *P. aeruginosa* a estas drogas. Menos comumente, esse mecanismo tem sido relatado também em enterobactérias. Alterações no transporte ativo para o seu receptor constituem também o mecanismo de resistência para a ciclosserina e a fosfomicina, observada em mutantes de

bacilos gram-negativos. O surgimento espontâneo de mutantes resistentes à fosfomicina é observado com facilidade, levando à alteração do mecanismo de transporte.

Retirada Ativa da Droga do Meio Intracelular (Efluxo)

A resistência às tetraciclinas é muito comum entre os bacilos gram-negativos entéricos portadores de plasmídios R conjugativos. Além das enterobactérias, plasmídios com genes determinantes de resistência às tetraciclinas têm sido identificados em *H. influenzae, Bacillus sp, Bacteroides fragilis, S. aureus, Enterococcus faecalis, S. pyogenes, S. agalactiae* (grupo B), *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* e *Vibrio cholerae*. Os genes determinantes de resistência às tetraciclinas se expressam fenotipicamente, principalmente pela produção de proteínas localizadas na membrana citoplasmática que promovem o efluxo, isto é, a saída das tetraciclinas da célula. Esse bombeamento ativo do antibiótico é dependente de energia ligada à movimentação de prótons, funcionando as proteínas de resistência como bombas de efluxo, transportando as tetraciclinas para fora da célula. As bombas de efluxo não são específicas e podem funcionar para antibióticos de classes diferentes. Assim, a resistência por efluxo é a causa da resistência intrínseca natural do *Bacteroides fragilis* às fluoroquinolonas. Esse mecanismo também é comum na resistência de estafilococos e pneumococos aos macrolídeos e em mutantes do *Streptococcus pneumonia* às fluoroquinolonas respiratórias. Em *P. aeruginosa* e em enterobactérias, o mecanismo de efluxo pode servir de resistência a múltiplos grupamentos de antibióticos, como fluoroquinolonas, cloranfenicol, eritromicina e antibióticos beta-lactâmicos. O mecanismo de efluxo está, também, envolvido na resistência dos fungos aos azóis antifúngicos, como o fluconazol e o itraconazol.

Alteração do Receptor da Droga

A resistência aos antibióticos por alterações no seu receptor geralmente é adquirida por mutação cromossômica, sendo pouco frequente a participação de plasmídios, tanto entre as bactérias gram-positivas como entre as gram-negativas. A resistência aos antibióticos beta-lactâmicos, observada em cepas mutantes *de N. gonorrhoeae*, *H. influenzae, P. aeruginosa, E. coli, Streptococcus pneumoniae, E. faecium, S. mitis* (grupo viridans), *Clostridium perfringens*, pode ser devida à diminuição da afinidade desses antibióticos pelas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), sítio natural de ação dos beta-lactâmicos. Essa diminuição da afinidade pode resultar de quatro tipos de alterações nas PBPs: ausência ou diminuição no mutante resistente da principal PBP de ligação do antibiótico, produção aumentada de uma PBP de menor importância na ação do antibiótico, produção de uma PBP adicional com pequena afinidade de ligação ao antibiótico e modificação na constituição da PBP alvo primário do antibiótico. A resistência por modificação de receptor (PBP) é o principal mecanismo de resistência dos estafilococos à ação da meticilina e da oxacilina (conhecidos pela sigla MRSA ou ORSA) e do pneumococo à ação das penicilinas.

Nos estafilococos, essa resistência está relacionada à presença de um gene, denominado mecA, carreado em um elemento genético conhecido como cassete cromossômico estafilocócico (*staphylococcal cassette chromosome*) ou SCCmec. Existem cinco tipos de mecA, os quais variam em tamanho e atividade de resistência que provocam. Dependendo do tipo de SCCmec, estafilococos resistentes à meticilina serão mais encontrados em ambiente hospitalar (HA-MRSA) ou no meio comunitário (CA-MRSA).

Outro receptor que pode sofrer alterações em sua constituição decorrentes de mutações, em genes cromossômicos, é o ribossomo bacteriano. Modificações ou a ausência de proteínas do ribossomo resultam em resistência aos macrolídeos, às lincosamidas e aos aminoglicosídeos. A resistência por alterações em proteínas ribossomais tem sido descrita em mutantes de gonococos, enterococos, estafilococos, pseudomonas e enterobactérias, mas tem pouca importância clínica, com exceção da resistência à estreptomicina observada no *M. tuberculosis* e em bacilos gram-negativos.

A resistência aos poliênicos (anfotericina B e nistatina) é rara. Algumas cepas de *Candida* sp. e *C. neoformans*, isoladas de material clínico ou mantidas em laboratórios, apresentam mutações cromossômicas que codificam a au-

sência ou a diminuição do ergosterol na membrana, ou a formação de esteróis modificados, com menor afinidade de ligação aos poliênicos. A resistência às quinolonas resulta de mutações em genes cromossômicos, não sendo conhecida resistência mediada por plasmídios. Em consequência, formam-se ADN-girases modificadas, às quais não mais se ligam os antimicrobianos ativos. A resistência dos germes gram-negativos a essas drogas ainda é pouco frequente na clínica, embora venha aumentando entre *P. aeruginosa, Klebsiella, Citrobacter, Serratia,* e, mesmo, *H. influenzae*. Entre os estafilococos, porém, é cada vez mais frequente o isolamento de exemplares resistentes às fluoroquinolonas.

Modificação do Sistema Metabólico Ativo para a Droga e Síntese de Vias Metabólicas Alternativas

A resistência natural às sulfonamidas e à trimetoprima, mediada por genes cromossômicos, é encontrada na *P. aeruginosa*, resultando de impermeabilidade às drogas, e entre as bactérias anaeróbias (*Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium*), devido à diminuída sensibilidade da diidrofolato-redutase desses microrganismos a essas drogas. A resistência adquirida às sulfonamidas e à trimetoprima é encontrada com frequência em agentes isolados de material clínico, especialmente as enterobactérias, podendo ter origem em mutação cromossômica ou adquirida de plasmídios, e está relacionada ao metabolismo do ácido fólico e à síntese de ácidos nucleicos.

A síntese dos ácidos nucleicos fundamenta-se numa sequência metabólica de derivados do ácido fólico, da qual participam diferentes redutases e sintetases que podem ser inibidas por quimioterápicos sulfonamídicos e diaminopirimidínicos (ver mecanismo de ação dos antimicrobianos, Capítulo 4). Inúmeros microrganismos podem desenvolver resistência a essas drogas por apresentarem modificações neste sistema enzimático pelos seguintes mecanismos:

a) Produção de diidropteroato-redutase modificada, apresentando menor suscetibilidade à inibição pelas sulfonamidas, encontrada em mutantes de *E. coli*, gonococo, pneumococo e meningococo.

b) Produção de uma diidropteroato-sintetase adicional à normalmente existente, a qual é altamente resistente à inibição pelas sulfonamidas e que mantém o metabolismo dos folatos, observada nas enterobactérias.

c) Produção de diidrofolato-redutase com menor afinidade pela trimetoprima, referida em mutantes ou presente em genes plasmidiais de *E. coli, Proteus, Klebsiella*, estafilococos e meningococo.

d) Síntese de uma via metabólica alternativa, com a produção de dois tipos de diidrofolato-redutase, uma das quais não é inativada pela trimetoprima e passa a comandar a síntese dos tetraidrofolatos quando a outra reage com a droga. Este mecanismo é codificado em genes plasmidiais, e é a mais importante causa da resistência em enterobactérias. O único exemplo de via metabólica alternativa de origem cromossômica foi encontrado em um mutante do *Enterococcus faecalis*.

e) Hiperprodução de diidrofolato-redutase e de diidropteroato-sintetase, superando o efeito inibidor da trimetoprima e das sulfas, identificada em mutantes de *E. coli*, pneumococo e *Enterococcus faecium.*

f) Perda da capacidade de sintetizar a enzima timidilatosintetase, tornando o germe dependente de fontes exógenas de timina ou timidina e, assim, insensível ao efeito sequencial das sulfas e da trimetoprima, relatado em isolados de *H. influenzae, S. aureus* e enterobactérias.

Já a resistência ao metronidazol e a outros nitroimidazólicos resulta de dois mecanismos mediados por genes cromossômicos: diminuição ou ausência da penetração da droga e diminuição da nitrorredução. A resistência a essas drogas foi identificada entre mutantes de germes anaeróbios e protozoários, mas sua importância clínica é insignificante na atualidade.

A resistência primária dos fungos leveduriformes à flucitosina é pouco frequente. Entretanto, o surgimento da resistência durante o tratamento de infecções pelo *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans* é muito comum, resultando de indução de mutantes resistentes pelo quimioterápico. O mecanismo da resistência parece relacionar-se à diminuição da permeabilidade à droga e à perda da ação enzimática das desaminases.

RESISTÊNCIA NOS PRINCIPAIS GRUPOS BACTERIANOS

A resistência bacteriana é um fenômeno universal, que antecede ao emprego dos antimicrobianos na terapêutica, e que atinge todos os microrganismos e todos os antimicrobianos. Presente tanto entre bactérias hospitalares como nas comunitárias, é no âmbito hospitalar que se dá a maior identificação de germes resistentes, selecionados pelo emprego intensivo de substâncias antimicrobianas. A Tabela 5.1 apresenta exemplos das taxas de resistência em bactérias nosocomiais isoladas em hemoculturas em alguns hospitais brasileiros (Marra e col., 2011). Discutem-se, a seguir, os parâmetros de resistência nas principais bactérias causadoras de infecção no homem.

Estafilococos

A resistência dos estafilococos aos antimicrobianos é extremamente difundida em todo o mundo. No meio comunitário, mostram elevada resistência (acima de 80%) às penicilinas G e V, à ampicilina e à amoxicilina. Essa resistência se deve à produção de uma penicilinase que inativa essas penicilinas. No ambiente hospitalar, a situação é ainda mais dramática, pois soma-se a isto a elevada resistência à oxacilina e à meticilina, uma penicilina antiestafilocócica não disponível no Brasil. Esses estafilococos receberam a denominação de MRSA ou ORSA (*Staphylococcus aureus* meticilina ou oxacilina resistentes) e em alguns hospitais ultrapassam de 50% dos isolamentos estafilocócicos. Sua resistência é resultante da presença de um gene mecA (ou SCCmec) que codifica o desenvolvimento de uma nova PBP, a PBP2a. Esse novo receptor não tem afinidade pelos antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas e monobactâmicos). Frequentemente, os MRSA adquiridos em hospital (HA-MRSA) apresentam os tipos I, II ou III do SCCmec, e se mostram resistentes a vários antimicrobianos, incluindo macrolídeos, lincosamidas, aminoglicosídeos, tetraciclinas, mupirocina e cotrimoxazol pelos mecanismos bioquímicos referidos. Os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina), a linezolida e a tigeciclina são a opção terapêutica nesses casos. Entretanto, a partir de 1996, foram descritos *Staphylococcus aureus* com diminuição de sensibilidade à vancomicina e à teicoplanina (CIM 8-16mcg/ml), os quais receberam a sigla em inglês VISA (estafilococos com resistência intermediária à vancomicina) ou GISA (estafilococos com resistência intermediária aos glicopeptídeos). A partir de 2002, foram identificados nos EUA *S. aureus* com elevada resistência à vancomicina e à teicoplanina (CIM ≥32mcg/ml), conhecidas como VRSA ou GRSA. Estas estirpes de estafilococos têm seu mecanismo de resistência relacionado ao espessamento da parede celular ou ao aprisionamento das drogas pela hiperprodução de componentes da parede.

Os estafilococos resistentes aos glicopeptídeos têm como alternativas terapêuticas a quinupristina/dalfopristina (uma estreptogramina não disponível no Brasil), a linezolida, a tigeciclina e a daptomicina. Serão também de utilidade no combate aos VRSA, novas drogas, como a oritavancina e a dalbavancina, glicopeptídeos de nova geração, em processo de licenciamento nos EUA, e a ceftobiprole e a ceftarolina, novas cefalosporinas com diferenciada atividade contra bactérias gram-positivas.

Mais recentemente, estafilococos resistentes à meticilina (e à oxacilina) vêm sendo descritos no meio extra-hospitalar e são denominados *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina adquiridos na comunidade (CA-MRSA). São definidos epidemiologicamente como estafilococos adquiridos na comunidade em pessoas sem contato com hospital, sem diabetes ou outros estados de imunodepressão, sem passado de colonização por MRSA, sem uso de dispositivos permanentes e que não fizeram diálise ou cirurgia no último ano. Esses estafilococos são também resistentes por produzirem um receptor PBP2a, que é, contudo, codificado nos tipos V e, principalmente, IV do SCCmec. São estafilococos que, em geral, mostram resistência apenas a beta-lactâmicos, mantendo sensibilidade a macrolídeos, lincosamidas, ciprofloxacino, cotrimoxazol e glicopeptídeos. São produtores de até 18 toxinas não encontradas no HA-MRSA, entre as quais a leucocidina Panton-Valentine. Essa toxina, produzida pela maioria dos CA-MRSA, é capaz de destruir leucócitos humanos e

Tabela 5.1

A. TAXA DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS ENTRE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS MAIS FREQUENTEMENTE ISOLADAS DO SANGUE DE PACIENTES COM INFECÇÕES NOSOCOMIAIS* NO BRASIL

	K. pneumoniae	*A. baumannii*	*P. aeruginosa*
Antimicrobiano	**% Resistentes**	**% Resistentes**	**% Resistentes**
Ampicilina/sulbactam	54,5	34,7	–
Piperacilina/tazobactam	33,5	75,7	33,9
Cefazolina	53,3	–	–
Ceftriaxona	55,4	–	–
Ceftazidima	54,4	70,0	36,6
Cefepima	50,2	77,7	42,9
Meropeném	1,3	56,4	35,8
Ciprofloxacino	36,2	73,4	45,6
Gentamicina	30,7	51,8	45,7

B. TAXA DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS ENTRE BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS MAIS FREQUENTEMENTE ISOLADAS DO SANGUE DE PACIENTES COM INFECÇÕES NOSOCOMIAIS* NO BRASIL

	Staph. aureus	*Staph.* Coag. Neg	*Enterococcus spp.*
Antimicrobiano	**% Resistentes**	**% Resistentes**	**% Resistentes**
Ampicilina	–	–	21,7
Meticilina	43,7	86,4	–
Cefazolina	34,4	85,2	–
Vancomicina	0	0,3	25,0
Teicoplanina	0	1,6	32,3
Linezolida	0	0,4	1,2
Ciprofloxacino	38,2	69,0	47,2
Clindamicina	47,4	75,9	–
Gentamicina	31,7	59,8	43,2

*Hospitais em Belém, Brasília, Fortaleza, Goiânia, Natal, Porto Alegre, Salvador, São Paulo, Uberaba.
Fonte: Marra AR e col. J Clin Microbiol 2011;49:1866-71.

produz poros nas células infectadas, causando lesões necróticas na pele e mucosas e pneumonia necrótica hemorrágica.

Os CA-MRSA surgiram na década de 1990 na Austrália, disseminaram-se pela Europa e América do Norte, e foram descritos no Brasil a partir de 2005. Sua disseminação ocorre por contato e a contaminação inter-humana é favorecida pela aglomeração. Por tal motivo, têm sido mais descritos em crianças, presidiários, homossexuais masculinos, idosos em asilos, moradores de rua, atletas e soldados.

O quadro clínico provocado por essas bactérias é de evolução rápida, e, em cerca de 75% dos casos, provoca infecção cutânea, na maioria das vezes de pequena ou moderada gravidade (furúnculo, abscesso, celulite). Podem, contudo, causar fascite necrosante, osteomielite, artrite, endocardite e pneumonia hemorrágica grave.

No Brasil, a prevalência do CA-MRSA é pouco conhecida, mas a bactéria já foi demonstrada como contaminante nasal em 7,5% de pessoas sem fatores de risco da população de Novo Hamburgo (RS) (Menegotto e Picoli, 2007) e isolada de pacientes comunitários e hospitalares com infecções da pele, pneumonia, endocardite e sepse. A possibilidade de infecção pelo CA-MRSA provoca uma questão sobre a terapêutica a ser administrada em pacientes com estafilococcias comunitárias. Na atualidade, pode-se manter a habitual conduta de empregar empiricamente as cefalosporinas orais de primeira geração para as infecções cutâneas, mas com a perspectiva de já utilizar cotrimoxazol, ou clindamicina, ou fluoroquinolonas, nas infecções mais extensas ou que não respondam à terapia com cefalosporinas. Nos quadros infecciosos de maior gravidade (pneumonia, sepse, artrite, osteomielite), deve-se considerar como mais prudente a terapêutica empírica inicial, com a administração, por via intravenosa, da vancomicina, da teicoplanina, da linezolida ou do cotrimoxazol. Com o resultado de culturas e antibiogramas, faz-se o ajuste adequado.

Enterococos

Atualmente, os enterococos (*Enterococcus faecalis* e *E. faecium*) têm sensibilidade reduzida aos aminoglicosídeos, mas, com frequência, mantêm moderada sensibilidade à ampicilina e ao cloranfenicol. São sensíveis aos glicopeptídeos, embora já ocorram cepas hospitalares resistentes à vancomicina e à teicoplanina. *Enterococcus faecium* e *E. faecalis* mostram-se resistentes à vancomicina devido à existência de um gene, denominado Van A, presente em um plasmídio transmissível. Outros genes chamados Van B e Van C (de origem cromossômica) também conferem resistência a cepas de enterococos à vancomicina. Entretanto, permanecem sensíveis à teicoplanina. A resistência dos enterococos à vancomicina e à teicoplanina encontra-se em expansão em vários países, sendo também verificada entre nós.

Além da resistência aos beta-lactâmicos, aos aminoglicosídeos e aos glicopeptídeos, os enterococos multirresistentes são insensíveis a cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina e rifampicina, variando seu isolamento com características locais. As alternativas atuais para o tratamento de infecções por enterococos resistentes às penicilinas e glicopeptídeos são o cloranfenicol, a daptomicina, a quinupristina/dalfopristina e as oxazolidinonas. Fluoroquinolonas são consideradas inapropriadas para o tratamento de infecções sistêmicas pelos enterococos, embora alguns estudos demonstrem moderada atividade (70%-80%) do levofloxacino em infecções urinárias causadas pelo *Enterococcus faecalis*.

Em que pese a expansão da resistência do enterococo, a terapêutica empírica das infecções por esse microrganismo, no Brasil, deve ainda ser iniciada com a associação da ampicilina com gentamicina.

Pneumococo

A resistência do *Streptococcus pneumoniae* à ação das penicilinas constitui problema grave em vários países, especialmente África do Sul, Espanha, França, EUA, Coreia do Sul e leste europeu. O isolamento de estirpes resistentes é maior no ambiente hospitalar do que na comunidade; porém, registra-se o achado de 50% ou mais de amostras de pneumococo resistente isoladas de pacientes com infecções respiratórias ou meníngeas que chegam para atendimento médico naqueles países. A partir de 2008, segundo critérios do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), o conceito de resistência do pneumococo às penicilinas varia de acordo com a origem da amostra isolada (diagnóstico clínico). Assim, os pneumococos originados de meningites são considerados sensíveis quando a concentração inibitória mínima (CIM) for $\leq$ 0,06 mcg/ml e resistentes quando a CIM for $\geq$ 0,125 mcg/ml. Nos pneumococos originados de outras infecções invasivas (pneumonia, artrite, bacteriemia etc.) consideram-se sensíveis à penicilina

os pneumococos com CIM ≤ 2 mcg/ml; resistência intermediária (RI) quando a CIM situa-se em 4 mcg/ml e resistência elevada (RR) quando a CIM é ≥ 8 mcg/ml.

A resistência à ação das penicilinas é mediada por genes cromossômicos que comandam alterações nas proteínas ligadoras de penicilinas, as PBPs 1a, 1b, 2x, 2a, 2b e 3, que passam a apresentar baixa afinidade de ligação com as penicilinas. Estas PBPs alteradas apresentam também baixa afinidade para outros antibióticos beta-lactâmicos, mas, nos pneumococos com resistência intermediária, as cefalosporinas da segunda e da terceira gerações e as carbapenemas ainda têm afinidade de ligação e exercem ação antimicrobiana. Contudo, nas estirpes RR, com maior alteração nas PBPs 1a, 2b e 2x, ocorre elevada resistência também para as cefalosporinas e carbapenemas. A resistência à penicilina G expressa, da mesma maneira, a resistência à ampicilina, à amoxicilina e às cefalosporinas da primeira geração. Frequentemente, os pneumococos com elevada resistência à penicilina o são também a outros antimicrobianos, configurando o *S. pneumoniae* multirresistente. Os pneumococos com elevada resistência às penicilinas frequentemente mantêm a sensibilidade às fluoroquinolonas antipneumocócicas (levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino) e aos glicopeptídeos.

A resistência intermediária à penicilina não oferece dificuldade para o tratamento de infecções respiratórias ou sistêmicas pelo pneumococo, visto que as doses usuais ou em ligeiro excesso de penicilinas são adequadas para promover níveis superiores ao limite desta resistência. Nos casos de resistência elevada, as fluoroquinolonas para as infecções respiratórias e a vancomicina e a teicoplanina para as infecções sistêmicas constituem alternativa terapêutica. No entanto, a resistência pode influenciar na seleção do antimicrobiano nas meningites meningocócicas.

Cefalosporinas da terceira geração (ceftriaxona, cefotaxima) podem agir sobre pneumococos resistentes às penicilinas causadores de meningites. Contudo, tais cepas do microrganismo podem também mostrar resistência às cefalosporinas. Considerando esse fato, nos países com crescente isolamento de pneumococos resistentes em pacientes com meningite é recomendável que o tratamento empírico, inicial, da meningoencefalite causada por essa bactéria seja realizado com a associação da vancomicina com a ceftriaxona. Após o resultado da cultura do liquor, retira-se a vancomicina ou mantém-se a associação, de acordo com o antibiograma. No Brasil, a partir de 2007, observa-se o aumento de isolamento de *Streptococcus pneumoniae* resistentes às penicilinas e cefalosporinas de pacientes com meningoencefalite, sobretudo em grandes centros urbanos como Rio de Janeiro e São Paulo (Barroso e col.). Por tal motivo, é recomendável que, também no Brasil, o tratamento empírico das meningoencefalites purulentas seja realizado com vancomicina e ceftriaxona, até que se obtenha o resultado da cultura do liquor e do teste de sensibilidade da bactéria.

Estreptococos

Os estreptococos beta-hemolíticos permanecem sensíveis à ação dos antibióticos beta-lactâmicos, e a benzilpenicilina continua a ser a droga de escolha para o tratamento de infecções causadas por estes microrganismos. Este fato talvez encontre explicação na incapacidade de esses microorganismos produzirem beta-lactamases. Contudo, estirpes mutantes de *Streptococcus pyogenes* podem apresentar resistência a tetraciclinas, cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina e a outros macrolídeos, podendo ou não manter a sensibilidade à clindamicina. Nos estreptococos do grupo viridans (*Streptococcus mitis, S. mutans, S. sanguis* e outros), a resistência à penicilina é encontrada em diferentes países (África do Sul, Argentina, Eslováquia, Espanha, EUA), com frequência variável de 4% a 45%. É possível que o aumento da resistência dos estreptococos viridescentes venha a se tornar um problema emergente no futuro também entre nós, comprometendo a eficácia da terapêutica penicilínica das endocardites e sepses causadas por esses microrganismos.

Gonococo e Meningococo

Nos EUA, a resistência do gonococo às penicilinas varia de 7% a 20%, frequentemente associada à resistência às tetraciclinas, enquan-

to na Europa a resistência vem-se mantendo em níveis baixos, inferiores a 10%. No Brasil, a resistência do gonococo às penicilinas foi descrita inicialmente no Recife e em São Paulo. Posteriormente, percentuais elevados de resistência foram descritos em Manaus, Rio de Janeiro e Florianópolis; por tal motivo, as penicilinas não mais oferecem segurança para a terapia de infecções gonocócicas no Brasil, e o Ministério da Saúde indica o ofloxacino, a cefixima, a ceftriaxona e o tianfenicol como drogas de escolha para a terapêutica contra a uretrite e cervicite gonocócica sem complicação. A resistência do gonococo às penicilinas ocorre devida à produção de beta-lactamases ou por mudança nas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs).

A resistência da *Neisseria meningitidis* à ação da penicilina surgiu na década de 1970 e, habitualmente, não era observada para altas concentrações da droga. Contudo, essa resistência vem sendo descrita com frequência em Portugal, Espanha, Finlândia, Canadá e outros países, nos quais é recomendado que a terapêutica das meningoencefalites meningocócicas seja realizada preferencialmente com ceftriaxona ou cefotaxima. A resistência do meningococo se dá sobretudo por modificações nas PBPs. No Brasil, não se observa resistência da *N. meningitidis* ao cloranfenicol, à ceftriaxona e ao ciprofloxacino e é muito rara a resistência à rifampicina. Contudo, taxas de resistência intermediária do meningococo às penicilinas têm sido observadas em 10% a 15% de amostras isoladas de pacientes com meningite; mas, é rara a descrição de falência da terapêutica penicilinica em meningite meningocócica entre nós (Gorla e col .).

Haemophilus influenzae

A resistência do *H. influenzae* à ampicilina em diferentes partes do mundo situa-se entre 10% e 50%, predominando em estirpes do sorotipo B, produtoras de beta-lactamases mediadas por plasmídios. Essas estirpes, habitualmente, mostram-se sensíveis à associação da amoxicilina com ácido clavulânico, às cefalosporinas da segunda e terceira gerações, e à azitromicina. Além dos beta-lactâmicos, o *H. influenzae* adquiriu também resistência às tetraciclinas, cloranfenicol, rifampicina e sulta-metoxazol + trimetoprima, em índices variáveis entre diferentes países. No Brasil, a resistência do *H. influenzae* à ampicilina (e, igualmente, à amoxicilina) vem sendo descrita em São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Salvador, com índices de 15% a 60%. As estirpes de *H. influenzae* isoladas em nosso país mantêm a sensibilidade às cefalosporinas das segunda e terceira gerações, às fluoroquinolonas, à associação de amoxicilina ou piperacilina com inibidores de beta-lactamases e à azitromicina.

Enterobactérias

Os bacilos gram-negativos entéricos são, na atualidade, amplamente resistentes aos antimicrobianos tradicionalmente ativos, tais como as sulfonamidas, a ampicilina e a amoxicilina, as cefalosporinas da primeira geração e os aminoglicosídeos. Tal resistência é observada tanto em ambiente hospitalar como no meio extra-hospitalar, em todos os países, e foi adquirida, sobretudo, por mecanismos de mutação, transposição e conjugação. A eficácia das cefalosporinas das segunda e terceira gerações, elevada quando de sua introdução na terapêutica, há mais de 20 anos, é, nos dias atuais, também menos consistente em relação aos bacilos gram-negativos hospitalares, revelando-se diminuição na sensibilidade, principalmente, das espécies de *Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Morganella* e *E. coli*. Conquanto menos frequente, a resistência das enterobactérias no meio extra-hospitalar vem aumentando, sendo tanto maior o isolamento de microrganismos resistentes quanto maior for a facilidade para o uso de antimicrobianos pela população. Contudo, o padrão de resistência/sensibilidade dos bacilos gram-negativos é muito variável de país para país, de cidade para cidade, de hospital para hospital, o que exige o reconhecimento da sensibilidade local desses microrganismos para a condução mais segura da terapêutica das infecções por eles causadas. Um fator agravante na resistência das enterobactérias foi a emergência de microrganismos capazes de produzir beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), que as tornam resistentes às cefalosporinas da terceira e quarta gerações, às penicilinas e aos monobactâmicos. Mais grave, ainda, foi o sur-

gimento de bacilos gram-negativos entéricos resistentes às carbapenemas, com a descrição em 2001, nos EUA, de uma *Klebsiella* produtora dessa enzima (chamada KPC = carbapenemase *Klebsiella pneumoniae*). A carbapenemase KPC difundiu-se para outros bacilos gram-negativos e é encontrada em vários países, inclusive no Brasil. Mais recentemente, em 2008, na Índia, foi descrita uma nova carbapenemase de importância clínica, a NDM-1, uma metalo-betalactamase (assim chamada por necessitar de zinco ou outro metal para exercer sua ação catalítica). A NDM-1 foi identificada no Brasil em 2012 e 2013, em pacientes internados em hospitais no Rio Grande do Sul.

Além da resistência aos beta-lactâmicos, enterobactérias resistentes para às fluoroquinolonas, tanto no meio hospitalar como no meio extra-hospitalar, tornaram-se também, uma realidade em diferentes países, resultante de mutações que conduzem a alterações nas topoisomerases. A ocorrência destes mutantes resistentes tem sido relacionada ao maior emprego de quinolonas na terapia humana e, também, ao uso destas drogas na terapêutica e profilaxia de infecções em animais (WHO 1998).

Bacilos Gram-negativos Não Fermentadores da Glicose (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*)

Nos últimos anos, a resistência da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos vem-se acentuando em todos os países, especialmente no ambiente hospitalar, sendo descritos surtos de infecções hospitalares por estirpes multirresistentes, inclusive em nosso país. Este aumento da resistência está relacionado ao uso maciço de antimicrobianos e à facilidade que esse microrganismo tem de adquirir resistência por fenômenos de mutação, conjugação, transposição e indução, tornando a ação dos antimicrobianos obsoleta, como no caso da carbenicilina, ou imprevisível, como no caso da ceftazidima ou dos aminoglicosídeos. A pressão seletiva, selecionando e concentrando os microrganismos resistentes, exerce papel indutor, desreprimindo genes de resistência não manifestos em condições normais, sem a exposição aos antimicrobianos. Nesse sentido, são esclarecedores o trabalho de Peterson e col., que relaciona a resistência ao ciprofloxacino com o uso de quinolonas, e os de Carmelli e col. e Troillet e col., que revelam a atividade adversa do uso do imipeném como fator de risco para o aumento da resistência da *Pseudomonas aeruginosa* a diferentes drogas antipseudomonas. As mesmas considerações são aplicáveis ao *Acinetobacter baumannii*, cuja participação em infecções hospitalares, sobretudo em Unidades de Tratamento Intensivo, é preocupante devido à elevada resistência a múltiplos antimicrobianos (Tabela 5.1). As drogas ativas contra este patógeno frequentemente se limitam a polimixinas, carbapenemas, ciprofloxacino e ampicilina associada com sulbactam, não sendo raro o encontro de multirresistência, com sensibilidade somente às polimixinas. Em relação à *Burkholderia cepacia* e à *Stenotrophomonas maltophilia*, germes menos frequentemente encontrados em infecções oportunistas em pacientes hospitalizados, a sensibilidade/resistência deve, também, ser avaliada por testes de sensibilidade da amostra isolada, considerando sua resistência variável aos antimicrobianos. Contudo, em geral, essas bactérias mantêm sensibilidade à associação sulfametoxazol + trimetoprima (cotrimoxazol).

Outras Bactérias

Não existe resistência de bactérias espiraladas (treponemas, leptospiras) aos antibióticos tradicionais (penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas). A resistência de bactérias atípicas (micoplasma, clamídia, legionela) aos macrolídeos, tetraciclinas e cloranfenicol já é registrada, mas ainda não tem importância clínica. A resistência dessas bactérias à rifampicina e às fluoroquinolonas é desconhecida. As riquétsias permanecem sensíveis ao cloranfenicol e às tetraciclinas. Estas bactérias não são sensíveis aos antibióticos beta-lactâmicos, nem ao cotrimoxazol; os macrolídeos têm concentração inibitória mínima marginal, não tendo eficácia nas infecções por *Rickettsia rickettsii*.

O *Helicobacter pylori* é sensível a vários antimicrobianos (amoxicilina, sais de bismuto, claritromicina, tetraciclinas, nitrofuranos,

metronidazol); o registro de resistência aos macrolídeos e aos imidazóis é pouco comum. A *Borrelia burgdorferi* também é sensível a vários antimicrobianos, incluindo tetraciclinas, eritromicina, cefuroxima, ceftriaxona e amoxicilina, não se registrando resistência.

A resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas de primeira linha é crescente no Brasil. Embora precárias as informações, estima-se entre 5% e 15% a resistência à isoniazida e à rifampicina, sobretudo em pacientes com aids. Nos casos confirmados por testes de sensibilidade, é indicada a terapêutica alternativa, com associação de estreptomicina, etambutol, etionamida e pirazinamida (ou ofloxacino). As micobactérias atípicas apresentam grande variabilidade de sensibilidade aos antimicrobianos, na dependência do grupo ao qual pertencem. O *M. avium-intracellulare* caracteriza-se por resistir à rifampicina e à isoniazida, mas habitualmente mostra sensibilidade à associação de etambutol com claritromicina (ou azitromicina) e com ofloxacino (ou ciprofloxacino).

O *Mycobacterium leprae* desenvolve, com facilidade, resistência às sulfonas e à rifampicina quando estes antimicrobianos são usados isoladamente. Com a terapêutica de associação atualmente recomendada pelo Ministério da Saúde (ver Capítulo 15, sobre Rifamicinas), desde que o paciente siga as recomendações de tomada dos medicamentos, é menor a possibilidade de surgimento de resistência. No entanto, é necessário o longo acompanhamento dos enfermos devido à possibilidade de recaídas.

Com exceção do grupo do *Bacteroides fragilis* e algumas estirpes de *Fusobacterium*, as bactérias anaeróbias (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Prevotella* e outros) mantêm a sensibilidade aos antibióticos beta-lactâmicos, cloranfenicol e imidazóis. Resistência aos macrolídeos, lincosamidas e tetraciclinas vem-se expandindo em diferentes países. O *B. fragilis* é, intrinsecamente, resistente aos beta-lactâmicos por produzir beta-lactamases que são inativadas por inibidores de beta-lactamases. Nas infecções por este patógeno, as alternativas são o metronidazol, clindamicina, cloranfenicol, carbapenemas e penicilinas associadas aos inibidores de beta-lactamases.

MEDIDAS DE COMBATE À RESISTÊNCIA

O combate à resistência bacteriana pode ser realizado por meio de diversas medidas, quais sejam: uso de drogas que promovam a reversão ao estado de sensibilidade primitiva por perda de fatores de resistência ou por mutação, uso de altas concentrações do antibiótico para superar o mecanismo de inativação, rodízio do uso de antibióticos em hospitais, uso da associação de antibióticos, descoberta de novas drogas antimicrobianas, inibição do mecanismo bioquímico da resistência por substâncias inibidoras das enzimas inativantes dos antibióticos (como os inibidores de beta-lactamases), limitação do uso de antibióticos para a promoção do crescimento de animais, vigilância epidemiológica (implantação de programas de controle de infecção), restrição ao uso dos antibióticos e educação dos profissionais de saúde e da população para o correto uso dos antimicrobianos.

BIBLIOGRAFIA

1. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1997;24 (Suppl 1): S67-73.
2. Acar JF, Sabath LD. Bacterial persistance in vivo: resistance or tolerance to antibiotics. Scand J Infect Dis 1978; (Suppl 14):86-91.
3. Anghern P, Then R. Nature of trimethoprim-induced death in *Escherichia coli*. Arzneim Forsch 1973;23: 447-51.
4. Baquero F. Antibiotic resistance in Spain: what can be done? Clin Infect Dis 1996;23:819-23.
5. Bennett JW et al. Dalbavancin in the treatment of complicated skin and soft-tissue infections: a review. Ther Clin Risk Manag 2008;4:31-40.
6. Benveniste R, Davies J. Mechanism of antibiotic resistance in bacteria. Ann Rev Biochem 1973;42:471-506.
7. Bodganovich T et al. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4310-19.
8 Brandileone MCC et al. Characteristics of isolates of *Streptococcus pneumoniae* from middle aged and elderly adults in Brazil. Braz J Infect Dis 1998;2:90-96.
9. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010;54: 969-76.
10. Buu-Hoi A et al. R-factors in gram-positive and gram-negative aerobic bacteria selected by antimicrobial therapy. Scand J Infect Dis 1986;(suppl 49):46-55.
11. Camargo LFA et al. Relação entre o consumo de antibióticos beta-lactâmicos e o desenvolvimento de resis-

tência das bactérias gram-negativas à cefotaxima. Rev Soc Bras Med Trop 1994;27(Supl 1):220, 1994.
12. Carmelli Y et al. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa:* comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1379 -82.
13. Casagrande ST et al. Vigilância de base laboratorial de resistência aos antimicrobianos em *Haemophilus influenzae* isolados de casos de meningite no Brasil. Braz J Infect Dis 1993;3(suppl 2):S107.
14. Cavallo G. A resistência bacteriana. Rassegna Med e Cultural, 1973. pp. 15-61.
15. Chambers HF. Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997;10:781-91.
16. Chopra I. Antibiotic resistance resulting from decreased drug accumulation. Br Med Bull 1984;40:11-17.
17. Chow JW et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotics resistance during therapy. Ann Intern Med 1991;115:585-90.
18. Crandon J, Nicolau DP. Oritavancin: a potential weapon in the battle against serious gram-positive pathogens. Future Microbiol 2008;3:251-63.
19. Cunha BA. Antibiotic resistance. Drugs of Today 1998; 34:691-98.
20. Del' Álamo LD et al. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci and characterization of isolates with reduced susceptibility to glycopeptides. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34:185-91.
21. Doit C et al. Emergence in France of multiple clones of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates with high-level resistance to amoxicillin. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1480-83.
22. Feinman SE. Antibiotics in animal feed – Drug resistance revisited. ASM News 1998;64:24-30.
23. Fontana R et al. Overproduction of a low-affinity penicillin-binding protein and high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1980-83.
24. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. Amer J Dis Child 1992;146:920-23.
25. Gales AC et al. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended expectrum β–lactmases isolated in Hospitals in Brazil. Braz J Infect Dis 1997;1:196-203.
26. Goetz F. Using antibiotics to treat plant diseases-potencial consequences. ASM News 2000;66(4):189.
26a. Gorla MCO, Brandilenone MCC. Susceptibilidade antimicrobiana de *Neisseria meningitidis* isoladas de casos de meningites no Brasil, 2006 a 2008. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA) 2009;6(4):15-17.
27. Goldstein FW et al. Plasmid-mediated resistance to multiple antibiotics in *Salmonella typhy*. J Infect Dis 1986;153:261.
28. Hamilton-Miller JM. Mechanisms and distribution of bacterial resistance to diaminopyrimidines and sulphonamides. J Antimicrob Chemother 1979;5(Suppl B):61-73.
29. Hanaki H et al. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. J Antimicrob Chemother 1998;42:199-209.
30. Hiramatsu K, Hanaki H 1998. Glycopeptide resistance in staphylococci. Curr Opin Infect Dis 1998;11:653-58.
31. Hitching GH. Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole. J Infect Dis 1973;128 (Suppl): S433-36,
32. Horn DL et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Clin Infect Dis 1998;266: 1341-45.
33. Husni R, Raad I. Treatment and prevention of vancomycin-resitant enterococcus. Curr Opin Infect Dis 1997;10:431-34.
34. Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;324:601-12.
35. Kiffer C et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteria in a Brazilian Hospital. Braz J Infect Dis 2005;9:216-24.
36. Lesage D. Mecanisme biochimique de la resistance aux antibiotiques. Presse Med 1969;77:910.
37. Levine JF et al. Amikacin-resistant gram-negative bacilli: correlation of ocurrence with amikacin use. J Infect Dis 1985;151:295-300.
38. Levy SB. Microbial resistance to antibiotics. Lancet 1982;2:83-88.
39. Lind I. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Clin Infect Dis 1997;24(suppl 1):S93-97.
40. Lopes HV. CA-MRSA: um novo problema para o infectologista. Rev Panamer Infectol 2005:7:34-36
41. Ma XX et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. Emerg Infect Dis 2005;11:973-76.
42. Malouin F, Bryan LE. Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of ß-lactam resistance. Antimicrob Agents Chemother 1986;30:1-5.
43. Mamizuka EM et al. Isolamento de cepas de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina em hospital brasileiro. Pharmacia Brasileira, maijun. pp. 7-8,2000.
44. Marra AR e col. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2563 cases from a prospective nationwide surveillance study. J Clin Microbiol 2011;49:1866-71.
45. Martins RM et al. Resistência bacteriana, infecção hospitalar e consumo de antibióticos. J Pediat (Rio J) 1981;51:67-72.
46. Menegotto FR, Picoli SU. *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistente (MRSA): incidência de cepas adquiridas na comunidade (CA-MRSA) e importância da pesquisa e descolonização em hospital. Rev Bras Analises Clínicas 2007:39:147-50.
47. Murray BE, Moellering RC Jr. Patterns and mechanisms of antibiotic resistance. Med Clin North Am 1978;62:899-923.
48. Nikaido H. Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1831-36.
49. Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pump. Clin Infect Dis 1998;27 (suppl 1):S32-41.

50. Novick RP. Plasmids. Scientif Am 1980;243:77-89.
51. Ogle JW et al. Development of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem, norfloxacin and ciprofloxacin during therapy. J Infect Dis 1988;157: 743-48.
52. Oppenheim BA. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. Clin Infect Dis 1997;24 (Suppl 1): S98 -101.
53. Otília Santos HLR et al. Perfil de sensibilidade do *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* no Hospital Municipal Souza Aguiar, 1º sem 1998. Rev Soc Bras Med Trop 1999;32 (Supl 1):423.
54. Palmer DW. Inadequate response to adequate treatment of bacterial infection: L forms and bactericidal antibiotic activity. J Infect Dis 1979;139:725-27.
55. Phillips I et al. Prevalence and mechanisms of aminoglycoside resistance. Amer J Med 1986;80 (Suppl 68):48-55.
56. Piroth L et al. Spread of extended-spectrum β–lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are β–lactamase inhibitors of therapeutic value? Clin Infect Dis 1998;27:76-80.
57. Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2233-41.
58. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20: 440-58.
59. Rassmussen BA et al. Antimicrobial resistance in anaerobes. Clin Infect Dis 1997;24 (Suppl 1): S110-20.
60. Rey LC, Farhat CK. Prevalência de *Haemophilus influenzae* resistentes a ampicilina, cefaclor, cefotaxime, cloranfenicol e cotrimoxazol isolados de laboratórios na cidade de São Paulo. J Pediatr (Rio J) 1997;73:26-31.
61. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β-lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. Mayo Clin Proceed 2012;87;189-208.
62. Rossi F et al. Análise de perfil de sensibilidade de *H. influenzae*. Braz J Infect Dis 1999;3(suppl 2):S102.
63. Sader HS. Antimicrobial resistance in Brazil: comparison of results from two multicenters studies. Braz J Infect Dis 2000;4:91-99.
64. Sader HS et al. Evaluation and characterization of multiresistant *Enterococcus faecium* from 12 U.S. medical centers. J Clin Microbiol 1994;32:2840-42.
65. Sader HS et al. Results of the 1997 SENTRY antimicrobial surveillance program in three brazilian medical centers. Braz J Infect Dis 1999;3:63-79.
66. Sanders WE Jr, Sanders CC. Inducible β-lactamase: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. Rev Infect Dis 1988;10:830-38.
67. Shaw WV. Bacterial resistance to chloramphenicol. Br Med Bull 1984;40:36-41.
68. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in era of antimicrobial resistance. Med Clin N Am 2013;97:737-57.
69. Smith JT, Amyes SGB. Bacterial resistance to antifolate chemotherapeutic agents mediated by plasmids. Br Med Bull 1984;40:42-46.
70. Starling CEF et al. Perfil de sensibilidade de *Haemophilus influenzae* do tipo B isolados em casos de meningites notificados na região metropolitana de Belo Horizonte. Braz J Infect Dis 1997;1(Suppl 1):S7.
71. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. N Engl J Med 1997;337:491-92.
72. Tavares, W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005.
73. Towner KJ. Resistance to antifolate antibacterial agents. J Med Microbiol 1992;36:4-6.
74. Trabulsi LR. Aspectos médicos da resistência bacteriana a drogas. Rev Microbiol (São Paulo) 1973;(Supl. espec.):1-30.
75. Trindade PA et al. Prevalence of SCCmec type IV in nosocomial bloodstream isolates of methecillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005:43: 3435-37.
76. Tuner K, Nord CE. Beta-lactamase-producing microorganisms in recurrent tonsilitis. Scand J Infect Dis 1983; (Suppl 39):83-85.
77. WHO Meeting. Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. Geneve, WHO. 1998.
78. Zavascki AP et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1 metallo-{beta}-lactamase in a teaching hospital in southern Brazil. J Antimicrob Chemother *on line*, oct 2005.
79. Zuliani ME, Trabulsi LR. Resistência microbiana a drogas. Ars Curandi 1972;5(5):50-72.

Efeitos Adversos dos Antimicrobianos

CAPÍTULO 6

A utilização dos antibióticos em medicina humana, a par dos extraordinários efeitos curativos, pode causar uma série de efeitos indesejáveis que, por vezes, colocam a vida do paciente em risco ou determinam sequelas orgânicas. A iatrogenia, decorrente do uso dos antibióticos, é, com frequência, inevitável, já que resulta de ações tóxicas ou irritantes inerentes ao medicamento ou de manifestações de hipersensibilidade do hospedeiro, ou, ainda, de alterações biológicas e metabólicas que se operam no paciente devido ao antibiótico em uso. Dessa forma, o emprego dessas substâncias envolve, sempre, o risco do surgimento de um efeito adverso, de maior ou menor gravidade.

Entretanto, a potencialidade iatrogênica dos antibióticos pode, muitas vezes, ser prevista, permitindo que os efeitos adversos sejam evitados, minimizados ou neutralizados em sua evolução. Sendo assim, deve o médico ter conhecimento dos efeitos destas drogas, a fim de selecionar as menos tóxicas ou irritantes, evitar as manifestações de hipersensibilidade, acompanhar a evolução da terapêutica para surpreender precocemente o efeito colateral e tomar as medidas adequadas caso ocorram os efeitos indesejáveis.

EFEITOS ADVERSOS IRRITATIVOS

Os efeitos irritativos manifestam-se no local de administração e dependem da droga em uso, da apresentação farmacêutica, da dose e do indivíduo. De acordo com as principais vias de administração, podem ser:

Gastrintestinais – o uso de antibióticos por via oral pode causar efeitos irritantes primários na mucosa digestória, que se manifestam por dor abdominal, sensação de queimação gástrica, náuseas, vômitos e diarreia. Estes efeitos são, particularmente, observados com eritromicina, penicilina V, tetraciclina, lincomicina, espiramicina, ampicilina e cloranfenicol. Variam em frequência e intensidade com o indivíduo e podem ser modificados pelo uso de outra apresentação comercial do mesmo antibiótico ou pelo uso de outro sal da mesma droga. Podem, ainda, ser diminuídos pela administração junto a alimentos ou leite, devendo-se verificar, entretanto, se essa prática não causa redução na absorção do medicamento, como é o caso da eritromicina, ampicilina, rifampicina e a maioria das tetraciclinas.

Musculares – a administração dos antibióticos por via intramuscular (IM) provoca, em quase todas as drogas, dor e enduração no local de injeção, principalmente com a penicilina G benzatina, polimixinas e cefalotina. Os fenômenos dolorosos podem ser minimizados pela adição, na fórmula comercial, de anestésicos locais, como é o caso da apresentação intramuscular de ertapeném e ceftriaxona, que contém lidocaína. Alguns antibióticos podem, mesmo, causar necrose e abscessos frios no local da injeção, motivo pelo qual não são utilizados por via intramuscular, como é o caso da nistatina, anfotericina B e vancomicina.

Venosos – certos antibióticos, por via intravenosa (IV), causam dor e flebites devido ao efeito cáustico sobre o endotélio. É o que ocorre com a anfotericina B, vancomicina, penicilina G cristalina e outras penicilinas. Para evitar tais efeitos, recomenda-se a injeção intravenosa lenta desses antimicrobianos diluídos em solução glicosada.

EFEITOS ADVERSOS POR HIPERSENSIBILIDADE DO HOSPEDEIRO

Todos os antimicrobianos podem provocar reações de hipersensibilidade, as quais dependem do indivíduo. São reações de natureza imunológica, não ligadas à dose administrada, ocorrendo em pessoas com passado individual ou familiar de alergias a drogas, e surgem após exposição anterior ao antimicrobiano ou a substâncias que tenham determinantes antigênicos comuns. Podem manifestar-se por quadros benignos, como exantema maculopapular, urticária, eritema polimorfo, eritema nodoso, rinite, eosinofilia, febre, fotossensibilização, edema de Quincke, reação tipo doença do soro, icterícia colestática. Podem ocorrer sob a forma de quadros graves, com risco de vida do paciente, como choque anafilático, dermatite esfoliativa, hemólise, síndrome de Stevens-Johnson, discrasias sanguíneas, edema de glote, vasculites, nefrite intersticial, ou quadros graves, em que há dano funcional para o paciente, como surdez e cegueira observadas, raramente, com a ampicilina.

As reações do tipo anafilactoide, manifestadas por choque anafilático, edema de Quincke, urticária, são mediadas por imunoglobulinas da classe IgE e ocorrem com qualquer antibiótico, embora sejam mais frequentes com as penicilinas. Estes antibióticos são, também, os mais frequentemente incriminados nas reações dependentes da deposição de complexos antígeno-anticorpo, como a reação semelhante à doença do soro, as vasculites sistêmicas e a glomerulonefrite focal. O mesmo acontece nos casos de anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia, resultantes da ligação de anticorpos antipenicilínicos da classe IgG às células sanguíneas. Já as reações do tipo tardio, mediadas por linfócitos e manifestadas por exantema maculopapular ou petequial, dermatite esfoliativa, eritema nodoso, dermatite de contato, febre, síndrome de Stevens-Johnson e o fenômeno LE, ocorrem indistintamente com todos os antibióticos, sem haver preponderância para as penicilinas. Outras reações podem ocorrer, também, de modo indistinto entre os antibióticos, não sendo suficientemente esclarecido o seu mecanismo imunológico. Enquadram-se neste caso a hepatite e a nefrite intersticial por drogas, bem como a aplasia medular, observada raramente com o cloranfenicol.

As reações de hipersensibilidade aos antibióticos regridem, em geral, com a retirada da droga. Entretanto, podem ser encontradas sequelas resultantes das lesões vasculares ou teciduais causadas pelo processo alérgico ou a lesão pode ser irreversível, como habitualmente ocorre na aplasia pelo cloranfenicol e outras drogas.

Com exceção da penicilina G, os efeitos colaterais de natureza alérgica não podem ser evitados pelas provas cutâneas de sensibilidade, as quais, com frequência, apresentam resultados falso-positivos e falso-negativos. Somente para a alergia à penicilina G existe a indicação para testes de sensibilidade, o que é discutido no Capítulo 10. A melhor maneira de se evitar a reação alérgica é a sua não aplicação em um paciente que já tenha mostrado anteriormente alguma manifestação de hipersensibilidade à droga em causa. Nos que apresentam um antecedente alérgico qualquer, devem ser tomados cuidados especiais, evitando-se, quando possível, o uso de injeções, particularmente das penicilinas. Quando houver indicação precisa para um antibiótico parenteral, especialmente as penicilinas e em pacientes alérgicos, deve-se aplicar a droga em ambiente hospitalar ou ambulatorial, de modo a atender o paciente numa emergência de choque anafilático e edema de glote, que são de aparecimento imediato. Os pacientes devem, de qualquer modo, ser acompanhados com rigor, suspendendo-se a droga ao surgimento de qualquer manifestação de hipersensibilidade. O uso de anti-histamínicos e corticoides pode ser útil na recuperação do quadro alérgico.

EFEITOS ADVERSOS TÓXICOS

Assim como os antibióticos agem sobre a célula bacteriana, funcionando como tóxico seletivo, podem atuar, também, sobre a célula humana e provocar sua lesão, mesmo em concentração terapêutica. A toxicidade dos antibióticos depende da dose utilizada e da duração do tratamento, ocorrendo certa variação indi-

vidual no tempo de surgimento e na intensidade da manifestação tóxica. Cada antibiótico apresenta uma toxicidade característica, o que permite que o efeito tóxico seja previsível, devendo-se acompanhar clinicamente o paciente para surpreender as manifestações iniciais da intoxicação e suspender a administração do medicamento. O conhecimento da ação tóxica possibilita, ainda, que se evite a administração da droga em pacientes que têm prévia lesão do órgão em que se manifesta a intoxicação. Estudaremos as ações tóxicas de acordo com os sistemas e aparelhos comprometidos.

Sistema Nervoso

No sistema nervoso central, as manifestações tóxicas exteriorizam-se por cefaleia, convulsões, alucinações, delírios, agitação, desorientação, confusão mental, mioclonias e coma. Tais manifestações são frequentes com a cicloserina, motivo pelo qual esta droga é raramente utilizada na terapia da tuberculose, e ocorrem não raramente com as fluoroquinolonas, especialmente em uso prolongado e principalmente em pessoas idosas. O efavirenz, utilizado na terapia antirretroviral, com frequência causa tonteira, cefaleia e pesadelos. Ocasionalmente, alterações de consciência ou de comportamento surgem com a penicilina G e a estreptomicina por via intravenosa, em altas doses. Podem aparecer, também, com outros medicamentos administrados por via intratecal.

As ações tóxicas para o sistema nervoso periférico manifestam-se por neurites, e o oitavo par craniano é o nervo mais comprometido, situando-se a lesão na cóclea e no aparelho vestibular. Exteriorizam-se por surdez e alterações do equilíbrio, sendo bastante frequentes com os aminoglicosídeos, polimixinas e a minociclina. Estes mesmos antibióticos podem causar neurites em nervos espinhais, manifestadas por parestesias periféricas, ataxia, parestesias ao redor da boca, dor e diminuição da força e tônus muscular. Neurites periféricas são também relatadas em pacientes infectados pelo HIV em uso de estavudina e didanosina. Raramente, o cloranfenicol e a estreptomicina podem causar neurite óptica, redundando em cegueira. Alucinações visuais e escotomas transitórias foram também relatadas com a minociclina.

Considerando-se estas ações tóxicas, os pacientes em uso dos medicamentos referidos devem ser rigorosamente acompanhados, suspendendo-se a droga ao primeiro sinal de comprometimento neural ou encefálico. Deve-se atentar, principalmente, para as queixas de zumbido, tonteira, vertigem e diminuição da audição, sintomas indicativos de intoxicação do oitavo par, pois a demora no diagnóstico e na suspensão do antimicrobiano pode resultar em lesão irreversível. Embora tal lesão seja mais frequente após o décimo dia de uso dos medicamentos, pode ocorrer mais precocemente.

Os antibióticos aminoglicosídeos e polimixinas podem determinar, também, o bloqueio da transmissão neuromuscular, seja por interferirem na liberação da acetilcolina, seja por bloquearem os locais de ligação da acetilcolina em seu receptor no nível da placa mioneural. Tais ações já foram relatadas, também, com as tetraciclinas, lincomicina e clindamicina, e podem causar depressão respiratória pós-operatória e causar ou agravar uma síndrome de miastenia grave. São drogas contraindicadas em pacientes com miastenia grave, e seu uso durante o ato cirúrgico exige cuidados do anestesista no pós-operatório, uma vez que potencializam o efeito dos curares.

Aparelho Renal

Vários antibióticos apresentam prioridades nefrotóxicas por causarem necrose tubular. É o caso dos aminoglicosídeos, polimixinas, cefaloridina, bacitracina, tirotricina e vancomicina. A anfotericina B causa, também, lesão tubular e glomerular, deposição de cálcio e acidose renal. A nefrotoxicidade se manifesta por elevação da taxa sanguínea de ureia e creatinina, oligúria e insuficiência renal grave. Em geral, a nefrotoxicidade é reversível com a suspensão da droga, mas pode ser tão intensa com certos antibióticos que impede seu uso sistêmico, como ocorre com a bacitracina e a neomicina. A nefrotoxicidade é agravada pela presença de doença renal e pelo uso associado de drogas nefrotóxicas. No capítulo sobre aminoglicosídeos (Capítulo 13), é descrito o mecanismo da toxicidade renal dessas drogas.

O uso de tetraciclinas deterioradas (com prazo de validade vencido) é também causa de intoxicação renal, manifestada por quadro semelhante à síndrome de Fanconi (vômitos, proteinúria, glicosúria, acidose) devido à lesão tubular e glomerular.

A nefrite intersticial observada com as penicilinas provavelmente se deve à hipersensibilidade e manifesta-se por febre, dor abdominal, eosinofilia, hematúria, piúria, albuminúria e oligúria, em geral reversível.

Fígado

A hepatotoxicidade tem sido relatada com o uso das tetraciclinas, rifamicinas, pirazinamida, isoniazida, cloranfenicol, lincomicina, clindamicina, sulfonamidas, cetoconazol e outros azóis antifúngicos e griseofulvina. As alterações hepáticas manifestam-se por aumento de transaminases séricas e alterações de outras provas de função hepática, icterícia, vômitos e sinais decorrentes de necrose aguda do fígado. Em geral, a hepatotoxicidade não se reveste de maior gravidade, e é reversível com a suspensão do medicamento. Os casos de insuficiência hepática grave foram referidos, sobretudo, com as tetraciclinas, especialmente em gestantes em uso prolongado e acima de 2 g diários, e com a rifampicina.

O estolato de eritromicina provoca, em determinados pacientes, um quadro de icterícia colestática. Tal efeito não é relatado com o uso da eritromicina básica ou dos demais ésteres, sendo atribuído a uma idiossincrasia de certas pessoas, nas quais a droga determina um efeito hepatotóxico. Tal toxicidade parece dever-se à ligação do éster propiônico na posição 2' da eritromicina básica, e é reversível com a suspensão do antibiótico. Quadros de hepatite colestática podem, raramente, ser causados por penicilinas semissintéticas, clavulanato e sulfonamidas. A ceftriaxona pode depositar-se na bile sob a forma de um sal de cálcio (ceftriaxonato de cálcio) e causar cólica biliar, sem maior gravidade.

Um problema ligado à imaturidade da função hepática é a síndrome cinzenta, causada pelo cloranfenicol. Esse antibiótico é metabolizado no fígado pela glucoroniltransferase; em recém-nascidos, principalmente prematuros, essa enzima é deficiente, não ocorrendo a metabolização do cloranfenicol, que sofrerá acúmulo, indo intoxicar o centro respiratório e provocar arritmia respiratória, distensão abdominal, hipotonia e cianose – a síndrome cinzenta.

Sistema Hematopoiético

Discrasias sanguíneas de diversos tipos podem ocorrer com o uso dos antibióticos: anemia, leucopenia, plaquetopenia, agranulocitose. Muitas destas manifestações se devem a fenômenos de hipersensibilidade, como a anemia hemolítica pelas penicilinas, ou a uma idiossincrasia individual, como a aplasia medular pelo cloranfenicol. Dos efeitos hematológicos sabidamente tóxicos, isto é, ligados à dose e ao tempo de uso, os mais importantes são a hemólise, causada pela tirotricina, o que impede o uso sistêmico deste antibiótico; a anemia pela anfotericina B e o defeito funcional das plaquetas pela carbenicilina, o que exige controle hematológico ao se utilizar tais medicamentos; e a agranulocitose pelo cloranfenicol, fenômeno tóxico observado em todos pacientes que recebem doses elevadas da droga, resultante da inibição da síntese proteica mitocondrial e consequente lesão mitocondrial e inibição medular, reversível com a suspensão do medicamento. Os derivados sulfamídicos e a zidovudina são, também, causa de anemia e leucopenia. Homens com deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase podem apresentar anemia hemolítica ao serem medicados com primaquina, sulfamidas, sulfonas e nitrofurantoína.

Coração

A miocardiotoxicidade, manifestada por arritmias e insuficiência cardíaca, é relatada com o emprego de anfotericina B, antimoniais, arsenicais, e sua utilização deve ser acompanhada de controle eletrocardiográfico. A lincomicina e a clindamicina, administradas por via intravenosa em infusão rápida, podem causar hipotensão e arritmias. A pentamidina, por via IV, também pode ser causa de hipotensão arterial. O quadro

clínico da *torsade de pointes* (taquiarritmia ventricular, prolongamento do espaço Q-T, síncope) tem sido descrito com o emprego de eritromicina e outros macrolídeos e fluoroquinolonas. A tirotricina é altamente miocardiotóxica, não sendo, por isso, utilizada por via sistêmica.

Aparelho Gastrintestinal

Manifestações digestórias, com diarreia, dor abdominal, vômitos e náuseas, são comuns com o uso de antimicrobianos, sobretudo com eritromicina, amoxicilina com clavulanato, tetraciclinas, drogas antirretrovirais (ritonavir, efavirenz e outras), e são decorrentes de ação irritante das drogas ou de modificações da microbiota intestinal. No entanto, a neomicina, a lincomicina e a clindamicina podem ocasionar lesão tóxica direta da mucosa intestinal, gerando uma síndrome de má absorção, a primeira, ou de colite pseudomembranosa, as duas últimas. O quadro clínico resultante é o de uma diarreia grave, devendo-se suspender, de imediato, a administração das drogas e, se necessário, instalar hidratação por via parenteral. A colite pseudomembranosa é mais relacionada à ação da toxina produzida pelo *Clostridium difficile*, resistente às drogas e selecionado pelo seu uso.

A pancreatite tóxica pode ocorrer com o emprego de zalcitabina, lamivudina, didanosina, tetraciclinas, sulfonamidas e metronidazol, mas é pouco frequente.

EFEITOS ADVERSOS METABÓLICOS E IMUNOLÓGICOS

Devido a características próprias de ação, os antimicrobianos podem causar alterações metabólicas no organismo humano, algumas de importância prática, ao se prescrever estas drogas em terapêutica.

Assim, as tetraciclinas produzem um efeito catabólico e elevação da ureia sanguínea, sem maior repercussão em indivíduos normais, mas que as contraindicam em pacientes com insuficiência renal. Esses antibióticos depositam-se, também, em tecido calcáreo, podendo provocar alterações da cor e má-formação dos dentes em crianças cuja mãe fez uso do medicamento durante a gestação ou que tomaram o antibiótico durante a fase de desenvolvimento dentário. Além disso, há possibilidade de máformações ósseas em crianças cujas mães utilizaram a droga durante a gestação. Por isso, as tetraciclinas são contraindicadas em gestantes e crianças até os 8 anos de idade.

Os antibióticos que agem inibindo a síntese proteica podem, teoricamente, inibir a formação de anticorpos. Essa possibilidade tem sido observada experimentalmente com o cloranfenicol e a rifampicina, mas desconhece-se o significado clínico de bloqueio imunitário determinado pelas drogas.

Pacientes em uso prolongado de minociclina e, menos frequentemente, de isoniazida e de nitrofurantoína podem desenvolver um quadro de lúpus eritematoso sistêmico, com febre, artralgia, adinamia e alterações hepáticas. Tal quadro regride com a descontinuação do fármaco.

O uso de antibióticos por longo tempo pode originar hipovitaminoses do complexo B devido a alterações da microbiota intestinal produtora destes elementos, sendo aconselhável a administração das vitaminas em pacientes em longo uso dos antibióticos.

Muitos antibióticos são apresentados sob a forma de sais de potássio e sódio, o que deve ser considerado ao se empregá-los em pacientes renais e cardíacos. É o caso da penicilina G, contendo íons de K ou Na, e da carbenicilina, contendo íon Na, do mesmo modo que algumas cefalosporinas. Por outro lado, a anfotericina B provoca hipopotassemia, por vezes grave, o que exige o controle regular da função miocárdica e a introdução deste íon.

Pacientes em uso de drogas antirretrovirais da classe dos inibidores de proteases podem apresentar alterações metabólicas caracterizadas por lipodistrofia, hiperlipidemia e resistência à insulina.

DANO COLATERAL E SUPERINFECÇÃO

O organismo humano apresenta, em vários de seus compartimentos, uma microbiota bacteriana de constituição variada, na qual estão presentes germes potencialmente patogênicos, e que faz parte integral da vida humana. Tais germes, localizados na pele, vias

respiratórias superiores, intestinos, conjuntiva ocular, vagina e meato uretral, estão limitados em seu desenvolvimento por fatores ligados a temperatura, pH, substâncias antimicrobianas produzidas pelo hospedeiro e pelos próprios microrganismos, fagocitose e outros elementos da resistência orgânica. Há uma constante competição e equilíbrio desses germes, o que permite a sobrevivência de uma microbiota variada com inibição das bactérias patogênicas, seja daquelas presentes na microbiota residente, seja na transitória. Quando a microbiota normal é eliminada ou alterada, desaparecem as condições de competição e modifica-se o meio ambiente, criando-se um vácuo biológico que propicia a proliferação de microrganismos procedentes do meio exterior ou dos germes sobreviventes, que passam a existir em elevado número. Tais germes, se patogênicos, causarão lesões locais e poderão invadir o organismo do hospedeiro, constituindo a superinfecção, fenômeno sempre temido com o uso clínico dos antibióticos. Portanto, essas drogas constituem o principal fator de alteração da microbiota bacteriana normal do organismo, provocando a sua substituição por germes resistentes às drogas em uso, os quais proliferam e podem provocar quadros patológicos diversos.

Esse é um dos elementos do que atualmente se denomina dano colateral. Isto é, modificações ecológicas provocadas pelo emprego dos antimicrobianos, selecionando microrganismos resistentes que infectam o próprio paciente (superinfecção) ou podem infectar outros enfermos ou pessoas no ambiente em que as drogas são utilizadas com maior intensidade. É o que ocorre nos ambiente hospitalar, sobretudo nas unidades de tratamento intensivo (UTI), local em que o uso de antimicrobianos é constante e, frequentemente, realiza-se terapêutica antimicrobiana com associação de drogas e com espectro de ação amplo. Nas UTIs, mas não só nelas, o índice de resistência microbiana não raro é elevado, em resultado da pressão seletiva exercida pelo emprego das drogas antimicrobianas.

O dano colateral ecológico exercido pelo indiscriminado e maciço uso de antimicrobianos pode também ser observado no meio comunitário, exemplificado pela alta resistência das bactérias ao cloranfenicol e às fluoroquinolonas em países asiáticos, nos quais esses antimicrobianos são livremente usados pela população.

Sem dúvida, o uso clínico dos antimicrobianos em medicina humana exerce papel selecionador das estirpes resistentes e, provavelmente, é a principal causa da resistência, sobretudo a observada no ambiente hospitalar, onde a pressão do uso destas drogas é maior. Atualmente, discute-se, inclusive, a possível ligação entre o uso de substâncias catiônicas biocidas, como clorexidina, amidinas, acridinas e derivados do amônio quaternário, e a seleção de bactérias resistentes a antimicrobianos. Entretanto, um aspecto do dano colateral do uso dos antimicrobianos, pouco divulgado no meio médico, diz respeito ao uso não médico dessas drogas.

Além de seu emprego clínico (humano e veterinário), os antimicrobianos têm também utilização industrial (conservação de alimentos), comercial (engorda de animais, tratamento de vegetais) e experimental, e esse amplo uso dessas substâncias deve ser considerado no fenômeno da expansão da resistência entre os microrganismos. Nos EUA, cerca da metade dos antibióticos usados no país destinam-se às infecções humanas, enquanto a outra metade é usada em agricultura e pecuária, nesse caso não só para o tratamento de infecções em animais, mas também com o propósito de promover o seu crescimento. É referido que dos 45 dias de vida de frangos utilizados em alimentação humana, em 42 dias os animais são mantidos em uso de antibióticos (Mlot). Além dessa aplicação em animais, antibióticos são também usados para controlar infecções em plantas, sendo descrito o uso regular de tetraciclinas e estreptomicina para controlar infecções bacterianas em plantações de maçãs, pêras e outras frutas. Schnabel e Jones indicam que o uso de tetraciclinas em pomares de maçãs pode incrementar a resistência às tetraciclinas, estreptomicina e sulfonamidas em bactérias comensais que habitam as partes aéreas das macieiras, e é possível a transferência dessa resistência para outras bactérias por meio de plasmídios. Não se conhece adequadamente a consequência, sobre o meio ambiente, do emprego dos antibióticos e quimioterápicos antimicrobianos no controle de fitopatógenos,

mas, como afirma Goetz, é preocupante o seu potencial papel na resistência de microrganismos patogênicos para o homem e animais.

A superinfecção pode surgir com o uso oral ou parenteral dos antibióticos, mas é mais frequente quando se empregam associações de antibióticos ou os antibióticos de "largo espectro". Manifesta-se, principalmente, por quadros de enterocolites, infecções dermatológicas, sepses, pneumonias e outras. Os germes mais envolvidos na etiologia da infecção são os estafilococos, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Candida albicans* e não *albicans*, *Bacteroides* e, com frequência, apresentando alta seleção de resistência aos antibióticos.

A melhor maneira de evitar o surgimento de superinfecção grave por microrganismos multirresistentes é a utilização de um antibiótico específico para a infecção em causa e o bom acompanhamento clínico, evitando-se o prolongamento desnecessário da terapêutica. Esse acompanhamento permitirá, também, surpreender os sintomas e sinais iniciais da superinfecção, devendo-se realizar culturas para a identificação do agente e determinação de sua sensibilidade aos antimicrobianos.

EFEITOS ADVERSOS DEVIDO À INTERAÇÃO COM OUTROS MEDICAMENTOS

O uso de antibióticos junto a outros medicamentos pode resultar em interferência na atividade das drogas, aumentando ou diminuindo sua eficácia ou, ainda, determinando ou agravando efeitos adversos ao hospedeiro. Assim, os aminoglicosídeos usados simultaneamente com o ácido etacrínico têm sua ototoxicidade aumentada e, se usados junto às polimixinas, ocorre elevação da nefrotoxicidade. As tetraciclinas, empregadas em pacientes em uso de clorpropamida, têm aumentada sua hepatotoxicidade. O cloranfenicol, usado em pacientes recebendo tolbutamida, provoca hipoglicemia por aumentar a concentração desse medicamento ao competir em seu metabolismo hepático. Este antibiótico, e mais as sulfas, a ciclosserina e a isoniazida, provoca intoxicação pela defenilidantoína, pelo mesmo mecanismo. A griseofulvina diminui a concentração sérica da varfarina, e o cloranfenicol aumenta a concentração sérica dos cumarínicos, causando sangramento. A rifampicina, administrada junto a pílulas anticoncepcionais, diminui o efeito anticonceptivo.

OUTROS EFEITOS ADVERSOS

Entre outros efeitos colaterais decorrentes do uso dos antibióticos, deve-se citar a reação do tipo Herxheimer e os acidentes vasculares por injeção do medicamento. O primeiro é observado no tratamento da sífilis e, menos frequentemente, da febre tifoide e de outras infecções, resultante da destruição maciça de germes pelo antibiótico com consequente liberação dos antígenos e toxinas presentes no corpo bacteriano. Manifesta-se por febre, erupções, mal-estar, em geral sem maior gravidade. Ocasionalmente, pode ocorrer choque endotóxico.

A administração intravenosa rápida de alguns antibióticos pode causar a liberação de histamina por mastócitos e basófilos, ocorrendo a elevação plasmática dessa substância e causando a conhecida síndrome do homem vermelho (ou do pescoço vermelho). Tipicamente, a síndrome manifesta-se, alguns minutos após a infusão do fármaco, por rubor, sensação de calor, desconforto, prurido e, por vezes, edema que afetam a face, pescoço e região superior do tórax. Em casos mais graves, pode haver tonteira, hipotensão, cefaleia, dor precordial e dispneia. Contudo, na maioria dos pacientes a síndrome é discreta, com leve rubor e sensação de prurido. A síndrome do homem vermelho é mais frequente com a infusão intravenosa rápida da vancomicina, mas é também descrita com a teicoplanina, ciprofloxacino e anfotericina B. Muito raramente, já foi descrita com uso oral de vancomicina e dose elevada de rifampicina. As manifestações clínicas regridem com a suspensão do medicamento e emprego de anti-histamínicos.

Os acidentes vasculares são devidos à injeção acidental de produtos insolúveis em veias ou artérias, podendo conduzir à embolia pulmonar e à obstrução arterial, com lesões isquêmicas da região irrigada pelo vaso. Tais acidentes têm ocorrido pela injeção intramuscular de penicilina-procaína ou benzati-

na, sem os cuidados devidos para verificar se a agulha penetrou ou não em um vaso. Acidentes por injeção podem ocorrer, também, pela picada ou irritação química em nervos.

BIBLIOGRAFIA

1. Amato Neto V et al. Antibióticos na Prática Médica. 5. ed. São Paulo: Roca, 2000.
2. Argov Z, Mastaglia FL. Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. N Engl J Med 1979; 301:409-13.
3. Ballantyne J. Ototoxicity: a clinical review. Audiology 1973;12:325-36.
4. Beveridge J. Acute chloramphenicol poisoning in the newborn period. Med J Aust 1(1): 93, 1961.
5. Carr A et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998;12:F51-58.
6. Brown CH et al. The hemostatic defect produced by carbenicillin. N Engl J Med 1874;291:265-70.
7. Caplin M et al. Antituberculous therapy and acute liver failure. Lancet 1995;345:1170-72.
8. Carvalho I. Interações antibiótico e fígado. Folha Med. 1975;70:319.
9. Ceneviva MPB. Efeitos adversos: riscos da antibioticoterapia. Ciência e Cultura 1985;37:554-64.
10. Dajani BM et al. Effect of rifampin on the immuneresponse in guinea pigs. Antimicrob Agents Chemother 1973;3:451-55.
11. Fekety FR Jr. Gastrointestinal complications of antibiotic therapy. JAMA 1968;203:210-2.
12. Girad JP. Allergic reactions to antibiotics. Helv Med Acta 1971;36:3-22.
13. Girling DJ. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. Bol Union Intern contra Tuberc 1984; 59:153-64.
14. Goetz F. Using antibiotics to treat plant diseases-potencial consequences. ASM News 2000;66(4):189.
15. Grinbaum RS. Dano colateral – nome novo para um velho conceito. Prática Hospitalar 2008;10(57):86-87.
16. Hautekeete ML. Hepatotoxicity of antibiotics. Acta Gastroenterol Belg 1995;58:290-96.
17. Kabins SA. Interactions among antibiotics and other drugs. JAMA 1972;219:206-12.
18. McQuillen MP et al. Myastenic syndrome associated with antibiotic. Arch Neurol 1968;18:402-15.
19. Mlot C. Foodborne pathogens increasingly antibiotic resistant. ASM News 2000;66(5):268-69.
20. Neu HC. Symposium on the tetracyclines. Bull NY Acad Med 1978;54:141.
21. Nouel O. Complications intestinales des antibiotiques. Rev Prat 1979;29:1347.
22. Nyhan WL. Toxicity of drugs in the neonatal period. J. Pediat 1961;59:1-20.
23. Paterson DL. Collateral damage from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2004;38:S341–S345
24. Polak BC et al. Blood dyscrasias attributed to chloramphenicol. Acta Med Scand 1972;192:409-14.
25. Richet G et al. Les grands accidentes des antibiotiques. Presse Med 1960;68:11-12.
26. Russel AD e col. Possible link between bacterial resistance and use of antibiotics biocides. Antimicrob Agens Chemother 1998;42(8): 2151.
27. Scott, JL et al. A controlled double-blind study of the hematologic toxicity of chloramphenicol. N Engl J Med 1965;272:1137-32.
28. Schnabel EL, Jones AL. Distribution of tetracycline resistance genes and transposons among phylloplane bacteria in Michigan apple orchards. Appl Environ Microbiol 1999;65(11):4898-907.
29. Sibagnanan S, Deleu D. Red man syndrome. Crit Care 2003;7:119-20.
30. Tillotson JR, Finland M. Bacterial colonization and clinical superinfections of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. J Infect Dis 1969;119:597-624.
31. Toshniwal R et al. Etiology of tetracycline-associated pseudomembranous colitis in hamsters. Antimicrob Agents Chermother 1979;16:167-70
32. Van Ommen RA. Untoward effects of antimicrobial agents on major organ systems. Med Clin N Amer 1974;58:465-78.
33. Weinstein L, Dalton AC. Host determinants of response to antimicrobial agents. N Engl J Med 1968;279: 524-31.
34. Wright J, Paauw DS. Complications of antimicrobial therapy. Med Clin N Am 2013;97:667-79.
35. Zaki AS et al. Red man syndrome due to accidental overdose of rifampicin. Indian J Crit Care Med. 2013; 17:55-56.

Interações Medicamentosas dos Antimicrobianos

CAPÍTULO 7

INTRODUÇÃO

É fato comum, nos dias que correm, os doentes atendidos por médicos (e só nos referimos a estes, não considerando a automedicação ou a medicação por pessoas não habilitadas) receberem simultaneamente dois ou mais medicamentos. As razões para essa prática são múltiplas e incluem a necessidade de se tratar condições mórbidas diferentes no mesmo paciente, o uso de medicamentos destinados a agir sobre as diversas manifestações de uma mesma enfermidade, o emprego combinado de drogas visando a potencialização de ação e até o uso de um medicamento visando neutralizar o efeito adverso de outro.

Se a frequente coprescrição terapêutica é justificada e, mesmo, obrigatória em diversas circunstâncias médicas, em outras é realizada de modo empírico e de maneira abusiva. E isso porque, quando se prescrevem medicamentos simultaneamente, podem ocorrer interferências entre as substâncias, benéficas em alguns casos, mas prejudiciais em outros, seja pela potencialização de efeitos tóxicos, seja pela inativação ou diminuição da ação terapêutica.

A interação medicamentosa é um tema em contínuo progresso de conhecimento, visto que, continuadamente, a indústria farmacêutica lança novos medicamentos no mercado. Sendo assim, para manter o pleno domínio da terapêutica em sua área de atuação, deve o médico adquirir informações sobre as novas drogas, entre as quais as possíveis interferências medicamentosas. É tão vasta a quantidade de informações nesta área que é praticamente necessária a constante consulta a tabelas, guias, programas computadorizados, livros e outras fontes de informação para se evitar interações nocivas ao paciente ao se prescrever uma droga anti-infecciosa. Apesar da possibilidade de interações medicamentosas ser grande, em relação aos antimicrobianos as interações que têm significado farmacológico e terapêutico na prática clínica são limitadas a algumas drogas, como discutiremos neste capítulo.

A interação de drogas pode ser classificada em três tipos: interação farmacêutica, interação farmacocinética e interação farmacodinâmica. A primeira resulta de interferências físico-químicas que afetam a estabilidade da substância antes de sua introdução no organismo. Tal interação ocorre por incompatibilidade entre o fármaco e o seu veículo de administração ou com outras drogas administradas em associação ou em resultado da atuação de fenômenos físicos sobre o medicamento a ser administrado. A interação farmacocinética consiste na interferência na absorção, difusão, metabolismo e/ou excreção de uma droga provocada por outra administrada simultaneamente, disto podendo resultar modificações em sua eficácia. A interferência farmacodinâmica é aquela que resulta da ação de duas drogas sobre o mesmo local (Dias da Costa; Grieco; Hugues; Kristensen; Lorrain; Piscitelli e Rodvold; Polisuk e Vainer; Wood).

Esses tipos de interações de drogas podem ocorrer, igualmente, com os antimicrobianos e são apresentados a seguir, e resumidos na Tabela 7.1.

Tabela 7.1
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
A – INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE DO ANTIBIÓTICO OU QUIMIOTERÁPICO		
Penicilinas e outros beta-lactâmicos	Aminoglicosídeos	Sinergismo de ação contra germes sensíveis
Penicilinas e outros beta-lactâmicos	Tetraciclinas Cloranfenicol	Antagonismo em germes sensíveis
Penicilinas	Probenecida Fenilbutazona	Aumentam a concentração sérica das penicilinas, por competir na sua ligação proteica e secreção tubular
Penicilinas	Ácido acetilsalicílico	Aumenta a concentração sérica das penicilinas, por competir em sua ligação proteica
Penicilinas	Solução glicosada contendo bicarbonato (pH alcalino 8)	Inativação
Penicilinas	Álcool	Degradação das penicilinas, por ação indutiva enzimática do álcool
Ampicilina Carbenicilina Meticilina	Solução contendo succinato de hidrocortisona	Inativação
Ampicilina	Omeprazol e similares	Diminui absorção oral da ampicilina
Amoxicilina	Metotrexato	Amoxicilina compete com metotrexato na secreção tubular, diminuindo sua excreção, aumentando efeitos tóxicos do metotrexato
Penicilina G	Procaína Benzatina	Retardam a absorção muscular da penicilina
Penicilina G potássica	Solução contendo complexo B e vitamina C e aminofilina	Inativação
Penicilina V	Neomicina	Diminui a absorção da penicilina oral
Cefalosporinas	Probenecida Fenilbutazona	Aumentam a concentração sérica das cefalosporinas, por competirem na sua secreção tubular
Cefalosporinas	Álcool	Pode ocorrer intolerância ao álcool (principalmente com cefalosporinas da 3ª geração)
Cefalotina	Aminoglicosídeos Polimixinas Ácido etacrínico Furosemida	Aumentam nefrotoxicidade

Tabela 7.1 (cont.)
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
A – INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE DO ANTIBIÓTICO OU QUIMIOTERÁPICO		
Cefalotina sódica	Soluções de Ringer-lactato e gluconato e cloreto de cálcio e aminofilina	Inativação
Cefaloridina	Furosemida Ácido etacrínico	Aumentam a nefrotoxicidade
Ceftriaxona	Soluções contendo cálcio (Ringer-lactato, gluconato etc.)	Precipitação da ceftriaxona, com risco de embolia pulmonar
Meropeném	Ácido valproico	Diminui ácido valproico com redução da ação anticonvulsivante
Imipeném/ cilastatina	Ácido valproico	Diminui o ácido valproico com redução da ação anticonvulsivante
Imipeném/ cilastatina Ganciclovir	Tramadol	Potencializa efeito convulsivante do imipeném
Imipeném/ cilastatina	Teofilina	Risco de intoxicação por teofilina, com vômitos, arritmia, convulsão
Linezolida	Clomipramina Amitriptilina	Crise hipertensiva, convulsão, espasmos
Linezolida	Buspirona Carbidopa Dopamina Dobutamina Fluoxetina	Risco de crise serotoninérgica devido ao efeito inibidor da MAO
Linezolida	Bupropiona Citalopram Terbutalina Lítio Metadona	Risco de crise serotoninérgica devido ao efeito inibidor da MAO da linezolida, elevando níveis de neurotransmissores adrenégicos
Aminoglicosídeos	Beta-lactâmicos	Sinergismo contra germes sensíveis
Aminoglicosídeos	Polimixinas Vancomicina	Aumentam a nefrotoxicidade
Aminoglicosídeos	Ácido etacrínico	Aumenta a ototoxicidade
Aminoglicosídeos	Cefalotina	Aumenta a nefrotoxicidade
Gentamicina	Soluções contendo penicilina G, carbenicilina ou ampicilina	Inativação da gentamicina
Vancomicina	Aminoglicosídeos	Aumentam a nefrotoxicidade

Tabela 7.1 (cont.)
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
A – INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE DO ANTIBIÓTICO OU QUIMIOTERÁPICO		
Polimixinas	Aminoglicosídeos Cefalotina Cefaloridina	Aumentam a nefrotoxicidade
Anfotericina B	Solução de cloreto de sódio a 0,9%	Precipitação
Anfotericina B	Corticoides	Aumenta a depleção de potássio
Anfotericina B	Ciclosporina	Aumenta nefrotoxicidade
Anfotericina B	Digitálicos	Risco de intoxicação digitálica devido à hipocalemia
Cloranfenicol	Soluções contendo complexo B e vitamina C e aminofilina	Inativação
Tetraciclinas	Clorpropamida	Aumenta efeito hepatotóxico
Tetraciclinas	Antiácidos orais Caolim Pectina Leite e outros alimentos	Diminuição da absorção do antibiótico
Tetraciclinas	Anticoncepcionais orais	Diminuição do efeito do anticoncepcional
Tetraciclinas	Soluções contendo riboflavina	Fototoxicidade
Tetraciclinas	Fenitoína Clorpropamida Fenilbutazona Metotrexato	Risco de toxicidade hepática
Doxiciclina	Barbitúricos Difenil-hidantoína Carbamazepina	Aceleram inativação da doxiciclina
Eritromicina	Teofilina Carbamazepina Ciclosporina Warfarin	Aumenta concentração destas drogas no sangue por inibir metabolismo hepático, com risco de toxicidade
Eritromicina	Digoxina	Risco de intoxicação digitálica por inibir metabolismo hepático do digital
Macrolídeos	Derivados do ergot Terfenadina	Risco de ergotismo e arritmias pelo acúmulo por inibirem o metabolismo hepático tóxico da terfenadina
Macrolídeos	Bromocriptina	Intoxicação dopaminérgica, com aumento da ação antiparkinsoniana

Tabela 7.1 (cont.)
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
A – INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE DO ANTIBIÓTICO OU QUIMIOTERÁPICO		
Macrolídeos	Anticoncepcionais orais	Risco de icterícia e prurido, por aumento da ação estrogênica
Claritromicina	Cetoconazol Fluconazol	Aumenta efeito tóxicos dos antifúngicos
Claritromicina	Ácido valproico Ciclosporina	Toxicidade do ácido valproico e ciclosporina
Claritromicina	Atazanavir Lopinavir/ritonavir	Risco de arritmias cardíacas
Claritromicina	Carbamazepina Clopidogrel Sidenafil	Aumento de efeitos tóxicos das substâncias
Lincosamidas (lincomicina e clindamicina)	Macrolídeos	Antagonismo de ação contra germes sensíveis
Lincosamidas	Bloqueadores neuromusculares	Prolongamento do bloqueio neuromuscular
Clindamicina	Metronidazol	Sinergismo contra anaeróbios
Clindamicina	Soluções contendo ampicilina ou aminofilina ou barbitúricos ou difenil-hidantoína ou gliconato de sódio ou sulfato de magnésio	Inativação
Lincomicina	Ciclamatos Caolim Pectina	Grande redução na absorção oral da lincomicina
Rifampicina	Alimentos	Diminuição da absorção da rifampicina
Rifampicina	Anticoagulantes orais Antidiabéticos orais Ciclosporina Metadona Teofilina Barbitúricos Corticosteroides Digitálicos Quinidina Verapamila Propranolol	Redução na ação destas drogas, por indução de enzimas microssomais
Rifampicina	Anticoncepcionais orais	Redução do efeito anticoncepcional, com risco de gravidez indesejada

Tabela 7.1 (cont.)
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
A – INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE DO ANTIBIÓTICO OU QUIMIOTERÁPICO		
Rifampicina	Cetoconazol	Diminuição da ação do cetoconazol, por aumento de seu metabolismo
Rifampicina	Tetraciclinas Eritromicina Ampicilina Oxacilina Dicloxacilina Penicilina V Cefaclor Lincomicina Didanosina Alimentos	Diminui a concentração sérica dos antimicrobianos, por diminuir sua absorção intestinal
Griseofulvina	Fenobarbital	Diminuição da atividade da griseofulvina, talvez por diminuir sua absorção intestinal
Griseofulvina	Álcool	Intolerância ao álcool
Tetracilinas Cefaloridina Gentamicina Eritromicina	Soluções com heparina	Precipitação dos antibióticos
Metronidazol	Varfarina	Potencializa o anticoagulante
Metronidazol	Álcool	Intolerância ao álcool
Metronidazol	Derivados do ergot	Intoxicação com ergotismo
Metronidazol	Amiodarona Carbamazepina Ciclosporina Dicumarol Fenitoína	Aumenta a ação desses medicamentos
Sulfonamidas	Fenilbutazona Probenecida Ácido acetilsalicílico	Aumentam a concentração sérica das sulfas, por competirem na sua ligação proteica
Sulfonamidas	Álcool	Intolerância ao álcool
Sulfametoxazol/ trimetoprima	Terfenadina Amiodarona Amitriptilina Clindamicina Clorpropamida	Aumento do risco de cardiotoxicidade, com arritmias, devido ao aumento do intervalo QT

Tabela 7.1 (cont.)
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
A – INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE DO ANTIBIÓTICO OU QUIMIOTERÁPICO		
Sulfametoxazol/ trimetoprima	Sotalol Fluoxetina Vasopressina Fluconazol Haloperidol	Aumenta o risco de cardiotoxicidade, com arritimias, devido ao aumento do intervalo QT
Sulfametoxazol/ trimetoprima	Varfarina	Aumento do nível da varfarina, com risco de sangramento
Isoniazida	Ácido aminosalicílico	Aumenta a concentração sérica da isoniazida, por competir em seu metabolismo hepático (inibição enzimática)
Isoniazida	Álcool	Metabolização maior da isoniazida e intolerância ao álcool
Ácido aminosalicílico	Ácido acetilsalicílico	Intoxicação pelo ácido aminosalicílico, por elevação de sua concentração sérica, por competir na ligação proteica
Aminoglicosídeos Eritromicina Sulfonamidas Quinolonas Nitrofurantoína	pH urinário alcalino	Aumenta atividade em vias urinárias
Trimetoprima Novobiocina	pH urinário ácido	Aumenta atividade em vias urinárias
Cetoconazol Isoniazida	Antiácidos orais	Diminui absorção
Cetoconazol	Rifampicina	Diminui nível sérico do cetoconazol, por aumentar seu metabolismo
Cetoconazol	Terfenadina	Intoxicação pela terfenadina, com risco de arritmias
Cetoconazol Itraconazol Fluconazol	Cimetidina e outros inibidores H2	Diminui a absorção dos antifúngicos
Cetoconazol Itraconazol Fluconazol	Ciclosporina Anticoagulantes curmarínicos	Aumenta toxicidade da ciclosporina e ação anticoagulante
Cetoconazol	Fenitoína Aztemizol	Aumenta concentração plasmática das drogas
Fluconazol	Losartana	Hipotensão arterial

Tabela 7.1 (cont.)
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
A – INTERFERÊNCIA NA ATIVIDADE DO ANTIBIÓTICO OU QUIMIOTERÁPICO		
Fluconazol	Glibencamida	Hipoglicemia
Fluconazol	Sinvastatina	Aumenta risco de rabdomiólise
Fluconazol	Diazepam e similares	Risco de toxicidade, com sedação prolongada
Itraconazol	Anticoncepcionais orais	Redução do efeito anticoncepcional, com risco de gravidez indesejada
Fluorquinolonas	Teofilina	Aumento da concentração da teofilina, com risco de intoxicação
Fluorquinolonas	Antiácidos orais com cálcio e magnésio	Redução na absorção da quinolona
Fluorquinolonas	Corticosteroides	Risco de ruptura de tendão
Didanosina (ddI)	Quinolonas Tetraciclinas	Diminui a absorção das quinolonas e tetraciclinas, devido aos sais de alumínio e magnésio contidos na apresentação da ddI
Zidovudina (AZT)	Paracetamol	Aumenta o risco de neutropenia, por reduzir o metabolismo da AZT
Zidovudina	Ganciclovir	Toxicidade hematológica sinérgica
Zidovudina	Probenecida	Aumenta a concentração e prolonga a ação da AZT, por diminuir sua excreção renal por diminuir sua excreção renal
Aciclovir	Probenecida	Aumenta a concentração e prolonga a ação do aciclovir, por diminuir sua excreção renal
B – INTERFERÊNCIA DOS ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS NA ATIVIDADE DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS		
Tolbutamida Clorpropamida	Sulfonamidas Cloranfenicol	Hipoglicemia, por aumentarem a concentração sérica da tolbutamida, por competirem na sua ligação proteica e secreção tubular ou competir no metabolismo hepático
Clorpropamida	Tetraciclinas	Aumenta efeito hepatotóxico
Digitálicos	Neomicina oral Vitamina B12	Diminui a absorção dos glicosídeos digitálicos e da vitamina B12
Digitálicos	Antotericina B	Intoxicação digitálica por hipocalemia
Digitálicos	Eritromicina	Aumento da concentração sérica de digoxina

Tabela 7.1 (cont.)
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
B – INTERFERÊNCIA DOS ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS NA ATIVIDADE DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS		
Digitálicos	Rifampicina	Diminuição da concentração sérica de digitálicos
Metotrexato	Sulfonamidas Tetracicinas	Intoxicação pelo metotrexato, por competirem na sua ligação proteica e secreção tubular
Varfarina e outros anticoagulante orais	Sulfonamidas Metronidazol Eritromicina Cetoconazol Fluconazol	Sangramento, por aumentarem a concentração sérica dos anticoagulantes, por competirem em sua ligação proteica ou no metabolismo hepático
Varfarina	Griseofulvina Fenindiona Rifampicina Hidroxicumarina	Diminuem a concentração sérica dos anticoagulantes, por estimular seu metabolismo hepático (estimulação enzimática), diminuindo o efeito anticoagulante
Bilirrubina	Sulfonamidas	Risco de *Kernicterus*, por aumentarem a concentração sérica das bilirrubinas em recém-natos, por competirem na sua ligação proteica
Bilirrubina	Novobiocina Cloranfenicol Sulfonamidas	Icterícia do recém-nato, por aumentarem a concentração sérica da bilirrubina, por competirem em seu metabolismo hepático (inibição enzimática)
Difenil-hidantoína	Sulfonamidas Cloranfenicol Cetoconazol Fluconazol Isoniazida Ciclosserina Ácido aminossalicílico	Intoxicação pela difenil-hidantoína, por competir em seu metabolismo hepático (inibição enzimática)
Bis-hidroxicumarina	Sulfonamidas	Sangramento por aumentarem a concentração sérica da cumarina, por competirem em sua ligação proteica
Bis-hidroxicumarina	Cloranfenicol Cetoconazol Ácido aminossalicílico	Sangramento, por aumentarem sua concentração sérica, por competirem em seu metabolismo hepático
Ergotamina e outros alcaloides do ergot	Macrolídeos	Intoxicação pelos alcaloides do ergot, por competir em seu metabolismo hepático, com intensa vasoconstrição e risco de necrose de extremidades

Tabela 7.1 (cont.)
Interação dos Antibióticos e Quimioterápicos Entre Si e Outras Substâncias ou Condições de pH

Antibiótico ou Quimioterápico	Substância ou Condição de pH que Interfere em sua Ação	Efeito
B – INTERFERÊNCIA DOS ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS NA ATIVIDADE DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS		
Bromocriptina	Macrolídeos	Aumento do nível da bromocriptina, com risco de discinesias
Ciclosporina A	Macrolídeos Cetoconazol Fluconazol Itraconazol	Inibição do metabolismo da ciclosporina, com risco de intoxicação
Anestésicos gerais e bloqueadores neuromusculares	Aminoglicosídeos Polimixinas Lincosamidas	Prolongamento do efeito anestésico e do bloqueio neuromuscular
Anticoncepcionais orais	Rifampicina Tetraciclinas	Diminuição do efeito anticonceptivo, por aumento do metabolismo hepático
Corticosteroides Quinidina Digitálicos Barbitúricos Aminofilina	Rifampicina	Diminuição do efeito das drogas, por aumento do metabolismo hepático
Fluotano Halotano	Isoniazida Rifampicina	Risco de intoxicação hepática aguda grave
Álcool e bebidas alcoólicas	Isoniazida Metronidazol Cetoconazol Griseofulvina Sulfonamidas Cloranfenicol Cefalosporinas	Intolerância ao álcool com reação do tipo “antabuse”
Terfenadina	Eritromicina e outros macrolídeos Cetoconazol	Intoxicação pela terfenadina, com risco de arritmias
Carbamazepina	Eritromicina	Aumento da concentração da carbamazepina com risco de toxicidade
Teofilina Aminofilina	Eritromicina Quinolonas	Aumento da concentração da teofilina e análogos com risco de intoxicação
Propranolol e outros bloqueadores beta-adrenérgicos	Rifampicina	Diminuição do efeito bloqueador por aceleração de seu metabolismo

INTERAÇÕES FARMACÊUTICAS DOS ANTIMICROBIANOS

São as incompatibilidades físico-químicas entre drogas que ocorrem fora do organismo e habitualmente encontradas com a administração de medicamentos por via intravenosa.

Estabilidade de Antimicrobianos em Soluções Parenterais

Ao se administrar antibióticos por via intravenosa diluídos em grandes volumes de soluções, para aplicação gota a gota por tempo prolongado, deve-se lembrar que, dependendo do fármaco, do pH e da composição química do diluente, da temperatura e do tempo de diluição, a droga pode perder parte de sua atividade antimicrobiana. De um modo geral, os antibióticos não apresentam diminuição significativa de sua atividade antimicrobiana quando diluídos por 12 a 24 horas em soluções comumente utilizadas na prática clínica (solução de cloreto de sódio a 0,9% – também chamada solução fisiológica ou solução salina, solução glicosada a 5% ou 10%, Ringer-lactato). Sendo assim, é recomendável que, ao se usar antibióticos em solução por via intravenosa em gotejamento contínuo, se faça a mudança da solução pelo menos a cada 12 horas. Entretanto, a ampicilina e a carbenicilina não devem ser mantidas em solução por mais de quatro a seis horas, pois sofrem inativação mais rápida, devido à sua instabilidade quando em soluções.

Interações de Antimicrobianos com Medicamentos em Solução

As penicilinas sofrem alterações em sua estabilidade em soluções com pH extremos, ácidos ou básicos, mantendo sua estabilidade melhor em pH entre 5,5 e 7. Dessa maneira, em soluções contendo vitamina C ou vitaminas do complexo B (ácidas) ou contendo bicarbonato (básicas) esses antibióticos sofrem inativação. O succinato de hidrocortisona também é capaz de causar a inativação da meticilina, da ampicilina e da carbenicilina em soluções. Por isso, não é recomendada a adição de outras substâncias às soluções de penicilinas. Da mesma forma, as tetraciclinas e a cefalotina sódica sofrem inativação em soluções de Ringer-lactato ou de gluconato ou cloreto de cálcio; e o lactobionato de eritromicina é inativado em soluções de cloreto de sódio a 0,9% e em soluções glicosadas contendo vitaminas do complexo B ou vitamina C. O cloranfenicol também é inativado em soluções contendo vitaminas. Por outro lado, a anfotericina B sofre precipitação em soluções salinas ou contendo outras substâncias, motivo pelo qual só pode ser administrada por via IV em solução glicosada a 5%.

Incompatibilidade entre drogas utilizadas em associação no mesmo frasco de solução é observada com a clindamicina associada com ampicilina, gluconato de sódio, aminofilina, difenil-hidantoína, barbitúricos e sulfato de magnésio. Também a teicoplanina é incompatível com os aminoglicosídeos no mesmo frasco. Mas, a principal incompatibilidade em soluções é a observada entre a gentamicina e a ampicilina, a penicilina G ou a carbenicilina. A interação se dá nos dois sentidos; entretanto, é mais importante a inativação da gentamicina pelas penicilinas. Também a tobramicina sofre inativação pela carbenicilina. Por tal motivo, esses antibióticos não devem ser misturados em soluções. Embora essa interação possa ocorrer também no interior da corrente circulatória, na prática clínica não se observa a inativação da gentamicina pelas penicilinas devido à distribuição tissular das drogas e sua posterior eliminação. Assim, não há tempo útil para ocorrer a interação indesejável. Esta pode ocorrer, porém, em pacientes com insuficiência renal, onde as drogas permanecem na circulação por tempo prolongado.

Por fim, a incompatibilidade em soluções ocorre entre a heparina e cefaloridina, gentamicina, tetraciclinas e eritromicina, havendo precipitação dos antibióticos em presença do anticoagulante

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS DOS ANTIMICROBIANOS

São as reações que ocorrem entre as drogas antes de chegarem ao seu receptor. São observadas no local de absorção e na circulação dos medicamentos.

Interações na Absorção de Antimicrobianos

A absorção por via oral de diversos antibióticos, entre eles a base ou o estearato de eritromicina, azitromicina. rifampicina, tetraciclinas (exceto a doxiciclina), oxacilina, ampicilina, penicilina V, cefaclor e lincomicina, sofre diminuição quando administrados junto a alimentos, inclusive o leite. Os alimentos também reduzem a absorção da isoniazida e dos antirretrovirais didanosina e indinavir. Ao contrário, os alimentos favorecem a absorção do saquinavir e do nelfinavir. Do mesmo modo, o cetoconazol, o mebendazol, a nitrofurantoína, a halofantrina e a griseofulvina têm sua absorção aumentada quando administradas junto com alimentos.

As tetraciclinas têm sua absorção reduzida pelo efeito quelante do cálcio, magnésio, alumínio, ferro e zinco. Também o subsalicilato de bismuto, o caolim, a pectina, o bicarbonato de sódio diminuem a absorção gastrintestinal das tetraciclinas, o mesmo ocorrendo com as formas sólidas desses antibióticos administradas junto com a cimetidina. As quinolonas e a azitromicina também sofrem quelação e diminuição em sua absorção por via oral quando administradas junto a antiácidos contendo cálcio, alumínio e magnésio. Por esse motivo, o sucralfate, que contém alumínio, e o sulfato ferroso reduzem a absorção das quinolonas. A cimetidina e a ranitidina alongam o período de absorção, mas não diminuem a quantidade total de quinolona absorvida. A isoniazida dada junto com antiácidos orais contendo alumínio pode ter sua absorção diminuída, devido ao retardamento do esvaziamento gástrico produzido pelo alumínio. A lincomicina e a clindamicina administradas por via oral juntamente com preparações contendo ciclamatos, atapulgita, caolim e pectina têm sua absorção intestinal grandemente reduzida e, portanto, diminuição de sua eficácia. O caolim, os alcalinos, o carvão ativado reduzem também a absorção de quinolonas, sulfamídicos, nitrofurânicos e tetraciclinas. A griseofulvina tem reduzida a sua absorção quando administrado concomitantemente com o fenobarbital, provavelmente devido ao aumento do peristaltismo intestinal causado pela secreção biliar aumentada provocada pelo barbitúrico. O itraconazol e o cetoconazol, que requerem pH gástrico inferior a 3 para a adequada absorção, sofrem interferência dos sais antiácidos, dos bloqueadores H2 da histamina, do omeprazol e da didanosina. O fluconazol não sofre este tipo de interação. Por fim, deve-se evitar a administração conjunta da zidovudina e da claritromicina, pois há interferência da claritromicina no local de absorção da zidovudina, com redução do nível sérico desta última.

Por via intramuscular, a absorção da penicilina G é retardada quando administrada junto à benzatina, fato que é aproveitado para manter a circulação do antibiótico por tempo mais prolongado, embora em concentração mais baixa. Isdo permite o maior espaçamento das injeções intramusculares da penicilina. A procaína, por causar vasoconstrição local, também aumenta o tempo de circulação da penicilina G.

Interações de Antimicrobianos no Transporte Sanguíneo

Após a absorção muitos antibióticos e quimioterápicos circulam livremente no sangue ou é pequena sua ligação às proteínas séricas, principalmente a albumina, enquanto outros se ligam acentuadamente, acima de 50%, às proteínas circulantes. No primeiro caso, estão os aminoglicosídeos, polimixinas, vancomicina, cefalosporinas da primeira geração, isoniazida, várias fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino, pefloxacino). Entre os antimicrobianos com elevada ligação proteica estão principalmente as penicilinas, ceftriaxona, teicoplanina, pirimetamina e sulfonamidas. Algumas substâncias competem com a ligação proteica dos antibióticos e se administradas simultaneamente provocam aumento da sua concentração sérica. Assim, através desse mecanismo, a probenecida, a fenilbutazona e o ácido acetilsalicílico aumentam a concentração sanguínea das penicilinas, o que pode ter efeito benéfico, sobretudo considerando a pequena toxicidade destes antibióticos.

O contrário ocorre entre as sulfonamidas e algumas substâncias de alta ligação proteica. Nesse caso, existe a competição na ligação proteica pelas sulfonamidas, que deslocam e

provocam o aumento da concentração sérica da substância, o que pode resultar em efeitos farmacológicos indesejáveis. É o que acontece quando as sulfonamidas são administradas com a tolbutamida ou a clorpropamida, resultando em elevação da concentração sérica desses fármacos e consequente hipoglicemia, ou a administração de sulfas e do ácido nalidíxico com a varfarina (hidroxicumarina), podendo resultar em sangramentos, devido ao aumento da concentração sérica da varfarina. Também a administração de sulfas com metotrexato aumenta a concentração desse medicamento e o risco de intoxicação. Por fim, as sulfonamidas podem competir com a bilirrubina na ligação proteica, trazendo o risco de *Kernicterus* em recém-nascidos.

Interações de Antimicrobianos no Metabolismo Hepático

Muitos antimicrobianos, como os aminoglicosídeos, polimixinas, a maioria das penicilinas e cefalosporinas, o aztreonam, o tianfenicol, grande parte das fluoroquinolonas, o etambutol, são eliminados pelos rins sob forma natural, sem sofrer metabolização. Vários outros, entretanto, antes de sua eliminação, são metabolizados no fígado, como é o caso do cloranfenicol e de eritromicina, claritromicina, clindamicina, rifampicina, isoniazida, pirazinamida, sulfonamidas, nevirapina e inibidores de proteases do vírus da imunodeficiência humana. A finalidade do metabolismo dos fármacos é a sua modificação para substâncias menos tóxicas e que sejam mais hidrossolúveis, possibilitando sua eliminação pelos rins, ou lipossolúveis, facilitando sua excreção pela bile e, em seguida, pelas fezes. A biotransformação se faz sobretudo por meio de enzimas que oxidam ou reduzem os fármacos, constituídas pelo sistema do citocromo P450, e enzimas que conjugam uma substância com outra, favorecendo sua eliminação. O sistema do citocromo P450 é o principal complexo enzimático envolvido no metabolismo de medicamentos e as isoenzimas específicas deste sistema, especialmente as isoenzimas CYP3A4, podem ser inibidas ou induzidas por várias substâncias. No processo de seu metabolismo, os antimicrobianos podem, então, competir com a metabolização de outros fármacos antimicrobianos e outras drogas, causando inibição enzimática. Com isto, diminuem a biotransformação da substância e, consequentemente, provocam a elevação de sua concentração circulante. Na dependência do antimicrobiano, o contrário é também possível, havendo indução enzimática, com consequente aumento do metabolismo de outras substâncias e a diminuição de sua concentração e redução de sua ação farmacológica. Tanto os antimicrobianos indutores como os inibidores enzimáticos podem causar resultados adversos ao interferir na ação terapêutica dos medicamentos usados conjuntamente. Discutiremos a seguir os detalhes dessas interações.

Interação de Antimicrobianos Inibidores Enzimáticos

Vários antimicrobianos têm a propriedade de inibir a metabolização de substâncias pelas enzimas do sistema do citocromo P450, em geral atuando de maneira competitiva pela ligação em receptores da enzima. Ao agirem dessa forma, diminuem a biotransformação da substância, provocando o aumento de sua concentração sérica e tissular. Os antimicrobianos inibidores enzimáticos clássicos são o cloranfenicol, a isoniazida, os macrolídeos e os azóis antifúngicos, sobretudo o cetoconazol; mais recentemente, as fluoroquinolonas, a delavirdina e os inibidores de proteases, especialmente o ritonavir, também se mostraram importantes inibidores enzimáticos hepáticos. Por ser um efeito direto, a inibição ocorre de maneira rápida, de tal maneira que em poucos dias ou horas a biotransformação da droga associada é retardada, ocorrendo seu acúmulo e consequente efeito tóxico em pouco tempo. Katz dá o exemplo de uma mulher em uso de terfenadina que é medicada com cetoconazol. Em cerca de dois dias ela apresentou tonteira, síncope e irregularidade dos batimentos cardíacos, resultantes de alteração do sistema de condução cardíaco provocada pelo acúmulo da terfenadina não metabolizada.

O cloranfenicol é um inibidor do sistema enzimático hepático e quando administrado concomitantemente com a tolbutamida com-

pete na metabolização desse hipoglicemiante, causando aumento de sua concentração e resultando em hipoglicemia. Com a hidroxicumarina, o uso simultâneo do cloranfenicol pode resultar em sangramentos, pelo mesmo mecanismo. Ainda o cloranfenicol, e também as sulfonamidas e a isoniazida, podem competir no metabolismo da difenil-hidantoína (fenitoína), aumentando sua concentração e causando intoxicações por esse anticonvulsivante (nistagmo, confusão mental). Os citados antimicrobianos também interferem com a carbamazepina, aumentando sua concentração e toxicidade.

A eritromicina e outros macrolídeos com 14 e 15 membros também são inibidores do metabolismo hepático, causando elevação dos níveis séricos da carbamazepina, ciclosporina, bromocriptina, teofilina, astemizol, cisaprida, triazolam, hipoglicemiantes orais, fenitoína e dos vasoconstritores derivados do esporão do centeio (ergotamina e outros). Com isso, podem causar intoxicações por essas substâncias, especialmente em pacientes idosos, manifestadas por isquemia e necrose de extremidades causadas pelos derivados do ergot. Essa inibição enzimática dos macrolídeos pode causar elevação dos níveis de corticosteroides e aumento dos efeitos dessas drogas. Também pode ocorrer aumento dos níveis de anticoncepcionais orais e combinações de estrogênios e progestogênios, o que pode causar o surgimento de prurido e icterícia, que regridem com a suspensão das drogas. Recentemente, foi observado que o ritonavir é também causador de ergotismo, ao ser administrado simultaneamente com a ergotamina em pacientes com enxaqueca.

Os macrolídeos de 14 membros, como eritromicina, interagem com teofilina e aminofilina provocando a elevação da concentração sérica dessas substâncias. A interação decorre da inibição da citocromo P450, diminuindo o metabolismo da teofilina e derivados. Com isso, ocorre o acúmulo da teofilina e o risco de manifestações tóxicas por essa substância, especialmente em crianças (vômitos, sede, agitação, convulsões, choque). Essa interação não ocorre com os macrolídeos de 16 membros, como a espiramicina e a miocamicina. Algumas quinolonas, em particular ofloxacino, ciprofloxacino, pefloxacino e norfloxacino, também interferem com o metabolismo da teofilina, causando o acúmulo de sua concentração no sangue. Essas quinolonas são potentes inibidores de isoenzimas da citocromo P450 humana, responsável pelo metabolismo da teofilina. Em razão dessa interação, o uso de quinolonas em pacientes em uso de teofilina, especialmente em idosos, deve ser evitado ou realizado com prudência, devido ao risco, elevado, de intoxicação (vômitos, alucinações, psicoses, convulsões). O levofloxacino e o lomefloxacino não parecem interferir com a teofilina. Recentemente, pacientes em uso de enoxacino e fenbufen apresentaram quadros de excitação cerebral e crises convulsivas, o que pode sugerir a possibilidade de interação entre as quinolonas e os anti-inflamatórios não hormonais.

Também recentemente, foi descrito que pacientes em uso de terfenadina que receberam concomitantemente a eritromicina ou outro macrolídeo ou o cetoconazol podem apresentar efeitos adversos cardiovasculares caracterizados por prolongamento do intervalo Q-T, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e outras arritmias. O mesmo foi observado em pacientes com insuficiência hepática. Esse efeito adverso da interação com a terfenadina resulta da diminuição de seu metabolismo hepático por substâncias inibidoras potentes do sistema de oxidação hepática das isoenzimas CYP3A, como a eritromicina e o cetoconazol. O cetoconazol também interfere no metabolismo da ciclosporina A, causando aumento da nefrotoxicidade deste fármaco.

Vários antimicrobianos são inibidores do metabolismo da varfarina e outros anticoagulantes orais (dicumarol), causando aumento e prolongamento da ação anticoagulante. Entre as drogas, incluem-se sulfonamidas, cloranfenicol, isoniazida, cotrimoxazol, metronidazol, quinolonas, cetoconazol e outros imidazóis, eritromicina. Com o uso dessas substâncias, existe aumento do tempo de protrombina e o risco de sangramentos se o anticoagulante for mantido em dose habitual. Por isso, recomenda-se evitar o uso de anticoagulantes junto com os antimicrobianos; se não for possível, deve-se reduzir a dose da varfarina em 50% ao usá-la concomitantemente com os antimicrobianos citados.

Em relação à interação de antimicrobianos e drogas psicotrópicas, tem sido observado que o fenômeno é pouco frequente e geralmente benigno. No entanto, é referido que, sobretudo, os macrolídeos, cetoconazol, isoniazida e fluoroquinolonas podem causar concentrações tóxicas de psicotrópicos como o midazolam e similares, imipramina e outros antidepressivos, carbamazepina, ácido valproico e benzodiazepínicos. É também relatada a possibilidade intoxicação pelo lítio em pacientes em uso concomitante de tetraciclinas e metronidazol. Por outro lado, o ácido valproico pode inibir enzimas microssomais, aumentando o nível sérico de antimicrobianos, sem significado clínico, e a carbamazepina pode induzir enzimas, causando níveis subterapêuticos sanguíneos de tetraciclinas.

Por fim, o uso associado da claritromicina e da rifabutina na terapêutica de infecções sistêmicas pelo complexo do *Mycobacterium avium* em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana resulta em uma interação bidirecional. Isso porque a claritromicina aumenta o nível sérico da rifabutina, podendo aumentar a frequência de uveítes determinadas por esta droga; ao contrário, a rifabutina diminui a concentração sérica da claritromicina, diminuindo sua eficácia contra o microrganismo. O mesmo ocorre no uso associado da rifampicina e rifabutina com cetoconazol e itraconazol, quando ocorre diminuição dos níveis séricos dos azóis e elevação das rifamicinas.

Interação de Antimicrobianos Indutores Enzimáticos

Alguns antimicrobianos, ao contrário do discutido anteriormente, são indutores da produção de enzimas microssomais e aceleram o metabolismo de algumas substâncias, causando redução de sua concentração e diminuição ou ausência de sua ação farmacológica. Os principais antimicrobianos que estimulam a produção de enzimas hepáticas são a rifampicina e a rifabutina, a griseofulvina, a nevirapina e o efavirenz. Assim, a rifampicina acelera o metabolismo e, consequentemente, diminui o nível terapêutico da quinidina, varfarina e outros anticoagulantes orais, barbitúricos, drogas psicotrópicas, ciclosporina, zidovudina, cetoconazol, cloranfenicol, dapsona, digitálicos, metadona, teofilina, verapamila, propranolol e outros bloqueadores beta-adrenérgicos, antidiabéticos orais, corticosteroides e contraceptivos orais. Essa última interação deve, em particular, ser lembrada, ao se administrar a rifampicina a mulheres em idade fértil em uso de hormônios anticoncepcionais, a fim de se evitar a gravidez indesejada. Em relação à varfarina, provavelmente haverá a necessidade de aumentar a sua dose. O mesmo ocorre com a tolbutamida e outros antidiabéticos orais e com a verapamila, sendo necessário rigoroso acompanhamento clínico dos pacientes em uso de rifampicina e dos medicamentos citados para determinar a necessidade de aumento de dose destes medicamentos. Essa mesma interação, resultante de indução de enzimas microssomais, é observada com a dicloxacilina, a griseofulvina, a nevirapina e a nafcilina em relação à varfarina, barbitúricos, carbamazepina, bromocriptina e fenitoína. Ao contrário da inibição enzimática, a indução da produção de enzimas microssomais é um processo lento, que pode demorar dias, semanas e meses para surgir, pois requer a síntese de proteínas. É preciso lembrar que, após a retirada da rifampicina e de outros indutores de enzimas microssomais, existe uma duração de duas a três semanas para que o metabolismo de outras drogas atinja o nível do pré-tratamento.

Além da rifampicina, existem relatos de sangramento intermenstrual e gravidez em mulheres utilizando drogas anticoncepcionais para as quais foi prescrito o itraconazol. Não se conhece o mecanismo destas ocorrências, que parecem ser raras.

Nos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, é particularmente importante a propriedade da rifampicina e da rifabutina aumentarem o metabolismo de outros medicamentos, visto que podem comprometer o efeito terapêutico dos inibidores de proteases, principalmente do ritonavir.

Interação de Antimicrobianos no Processo de Eliminação

Os antimicrobianos são eliminados, em sua maioria, principalmente por via renal.

Nessa eliminação, alguns têm aumento de sua atividade antimicrobiana em vias urinárias quando se provoca alcalinização do pH urinário. É o que ocorre com os aminoglicosídeos, sulfonamidas, quinolonas e nitrofurantoína. Por outro lado, a acidificação da urina potencializa a atividade das penicilinas e cefalosporinas. Do ponto de vista prático, a importância da alcalinização da urina melhora a dissolubilidade da sulfadiazina e do sulfametoxazol, evitando sua precipitação nos túbulos renais.

Os antibióticos e quimioterápicos eliminados por secreção tubular podem sofrer competição nesse transporte e manter concentrações circulantes mais prolongadas e mais elevadas. É o observado com vários antibióticos betalactâmicos quando se administra associadamente a probenecida ou a fenilbutazona. Por outro lado, as sulfonamidas, além dos efeitos já relatados, também podem competir com a secreção tubular da tolbutamida, da clorpropamida e do metotrexato, contribuindo, juntamente com a ação na ligação proteica, para os efeitos tóxicos destas substâncias.

Além das interações citadas, é referido que a alteração da microbiota intestinal causada pelo uso de antimicrobianos, particularmente pelas tetraciclinas e os macrolídeos, pode interferir com a metabolização da digoxina pelas bactérias intestinais, causando aumento da concentração sérica e risco de intoxicação pelo digitálico, o que exige acompanhamento médico rigoroso.

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS DOS ANTIMICROBIANOS

As interações farmacodinâmicas referem-se às interferências possíveis de ocorrer entre drogas que agem no mesmo local, podendo ser o mesmo receptor ou não. Por exemplo, o uso associado de penicilina e gentamicina tem um efeito favorável no combate ao enterococo, as duas drogas agindo em receptores diferentes do mesmo germe. Já associação da penicilina com tetraciclina resulta em um efeito desfavorável no combate ao pneumococo, porque o mecanismo de ação de uma (tetraciclina) bloqueia o mecanismo de ação da outra (penicilina). Já o uso associado de vancomicina com gentamicina pode ter um efeito deletério potencializado sobre a função renal, visto que as duas drogas são nefrotóxicas. Dessa maneira, as interações farmacodinâmicas podem resultar num efeito sinérgico, favorável; num efeito antagônico, desfavorável para uma das drogas envolvidas; ou prejudicial, quando ocorre somação de efeitos indesejáveis.

As interações farmacodinâmicas resultantes do uso de antibióticos entre si e com quimioterápicos serão, em grande parte, discutidas no item "Associação de Antibióticos" do capítulo sobre critérios para o uso racional do dos antimicrobianos (Capítulo 8). Em especial, serão apresentados os aspectos referentes ao sinergismo e antagonismo na ação antimicrobiana das drogas associadas.

Um aspecto a ser considerado na associação de antimicrobianos entre si é o da potencialização de efeitos tóxicos, já discutidos no capítulo sobre efeitos colaterais dos antimicrobianos (Capítulo 6). Tal fato é observado na associação de aminoglicosídeos com polimixinas ou com cefalosporinas (especialmente a cefaloridina e a cefalotina) ou com a vancomicina, aumentando a nefrotoxicidade das drogas. Também o risco de potencialização de hepatotoxicidade pode ocorrer na associação de rifampicina com a isoniazida e a pirazinamida na terapêutica da tuberculose.

Efeitos adversos resultam também da ação tissular de antimicrobianos em combinação com outros tipos de medicamentos. Assim, os aminoglicosídeos têm sua nefrotoxicidade aumentada quando administrados simultaneamente com furosemida, metoxifluorano e cisplatinus, e têm sua ototoxicidade potencializada pelo ácido etacrínico. Este diurético, e também a furosemida, aumenta igualmente a nefrotoxicidade da cefalotina e da cefaloridina.

Os aminoglicosídeos e as polimixinas exercem um pequeno efeito bloqueador neuromuscular. Em função disto, potencializam a ação de drogas curarizantes, podendo causar paralisias pós-recuperação anestésica. O mesmo pode ocorrer com o emprego da lincomicina e da clindamicina e com o uso de altas doses de tetraciclinas por via parenteral ou na superdosagem.

Hepatotoxicidade pode ocorrer com o uso das tetraciclinas e clorpropamida, fenilbutazona e similares e fenitoína, medicamentos com potencial hepatotóxico, que aumentam sua hepatotoxicidade quando usados em combinação.

Por fim, uma interação sempre questionada é a da consequência da administração de bebidas contendo álcool com os antibióticos. É conhecido que o álcool é uma das substâncias que se ligam a receptores intracelulares em diversos órgãos, principalmente o fígado, estimulando a produção de enzimas que metabolizam várias drogas. Assim, a ingestão de bebidas alcoólicas por pacientes em uso de penicilinas ou isoniazida provoca a degradação desses antimicrobianos e redução de sua eficácia terapêutica. Por outro lado, algumas substâncias interferem com a ação da desidrogenase aldeídica e, dessa maneira, inibem a oxidação do acetaldeído, bloqueando a metabolização do álcool. O acetaldeído acumula-se no sangue e provoca sintomas desagradáveis caracterizados por rubor, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, palpitação, sensação de fraqueza, vertigem, dispneia, visão turva e confusão mental. Em alguns casos, a reação é grave (na dependência da quantidade de álcool ingerida), havendo convulsões, ataxia, insuficiência cardíaca, arritmias, coma e morte. A principal dessas substâncias que bloqueiam a oxidação do álcool é o dissulfiram ("Antabuse") e, por isso, as reações resultantes da ingestão concomitante de álcool junto com a administração de medicamentos são conhecidas como "reações ou efeitos tipo antabuse".

Entre os antimicrobianos, reação tipo antabuse devida à ingestão simultânea de álcool tem sido descrita principalmente com griseofulvina, isoniazida e metronidazol e outros imidazóis, substâncias com propriedade de inibir a oxidação do acetaldeído. Esse tipo de intolerância ao álcool é possível de ocorrer também com a administração do cloranfenicol, sulfonamidas, etionamida e cefalosporinas da terceira geração. Considerando que as reações de intolerância ao álcool são variáveis com o indivíduo e a quantidade de álcool ingerida e podem ocorrer com várias substâncias, é conveniente evitar a ingestão de bebidas alcoólicas durante o uso de medicamentos, inclusive antibióticos.

OUTRAS INTERAÇÕES

As tetraciclinas podem diminuir o efeito de anticoncepcionais orais, causando a gravidez indesejada. Por outro lado, potencializam o efeito dos anticoagulantes orais, aumentam o efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais e elevam o nível sérico do lítio, podendo causar intoxicação em pacientes em uso de lítio.

A anfotericina B habitualmente provoca hipopotassemia. Em pacientes em que se emprega esse antibiótico, o uso concomitante de corticosteroides aumenta a depleção de potássio. A hipocalemia causada pela anfotericina B pode provocar arritmias e facilita o desenvolvimento de intoxicação digitálica. A hipopotassemia pode também aumentar o efeito curariforme de bloqueadores neuromusculares. Deve-se evitar o uso da anfotericina B junto com cisplatina, por aumentar a nefrotoxicidade, e com inibidores da anidrase carbônica, por ocorrer hipocalemia grave.

O fluconazol, paradoxalmente, reduz o nível do indinavir, ao contrário do que ocorre com o uso do cetoconazol e do itraconazol. Não está esclarecido o mecanismo desse efeito; habitualmente, porém, não há necessidade de modificação no esquema de dose ao associar fluconazol em pacientes tratados com indinavir.

Na terapia de pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, deve ser evitada a associação da zidovudina com estavudina, pois as duas drogas são antagônicas pela mesma via metabólica (competição pela timidino-quinase no processo de fosforilação intracelular). O mesmo ocorre entre a lamivudina e a zalcitabina. Outras interações dos fármacos antirretrovirais estão expostas no Capítulo 28.

INTERAÇÕES COM DROGAS ANTITUBERCULOSAS

As drogas utilizadas no tratamento da tuberculose podem apresentar interações com diversos medicamentos, com já exemplificado pela rifampicina. Ademais, as drogas podem interagir entre si, potencializando a ação contra o *M. tuberculosis* e, ao mesmo tempo,

potencializando sua atividade hepatotóxica, como já discutido no Capítulo 6. Considerando a importância da tuberculose no Brasil e a possibilidade dos pacientes estarem em uso de outros fármacos, é necessária a atenção para as interações indesejáveis ao se atender aos doentes.

Um cuidado especial diz respeito aos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida que estão em terapêutica antirretroviral utilizando inibidores de protease (IP) ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNITR) e necessitam o tratamento para tuberculose. Nesses casos existe uma importante interação, através do sistema do citocromo P450, entre a rifampicina e os IP e os NNITR. A rifampicina aumenta o metabolismo destas drogas, reduzindo sua concentração e, portanto, eficácia; por outro lado, os IP e os NNITR reduzem o metabolismo da rifampicina, aumentando seu nível sérico e, assim, potencializando a toxicidade desse antibiótico. Algumas condutas são, então, recomendadas (Brasil-Ministério da Saúde-1999; CDC; Kritski e col.; Piscitelli e Rodvold):

a) Paciente com tuberculose que não está em uso de inibidor de protease nem de inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo – se possível, iniciar estes antirretrovirais somente após o término do tratamento da tuberculose com o esquema clássico de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. O paciente pode ser tratado com nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa.

b) Paciente com tuberculose que já está utilizando um IP ou um NNITR ou onde seja necessário o emprego destas drogas – nesse caso não está indicado o uso da rifampicina. Duas condutas podem ser tomadas:
   - Substituir a rifampicina pela rifabutina, que é um indutor menos potente do sistema P450. Esta opção não se aplica se o paciente estiver em uso de ritonavir ou efavirenz. A rifabutina é administrada em associação com isoniazida e pirazinamida, na dose de 150 mg/dia, mantida durante nove meses. Em nosso país, a rifabutina é disponível em Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/Aids para o tratamento da coinfecção tuberculose/HIV quando é necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir no esquema antirretroviral. Tal fato ocorre, em geral, por intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN. Nessa circunstância, a dose da rifabutina é de 150 mg/dia.
   - Substituir a rifampicina pela estreptomicina e pelo etambutol. Nesse caso o paciente será medicado com estreptomicina, etambutol, pirazinamida e isoniazida por dois meses e em seguida com etambutol e isoniazida durante 10 meses. O tratamento deve ser supervisionado.

BIBLIOGRAFIA

1. Acosta EP et al. Optimizing HIV Therapy. Pharmacokinetics for Clinicians. Birmingham, USA. University of Alabama School of Medicine – Pharmacia & Upjohn Inc., 1999.
2. American Foundation for AIDS Research (amfAR). HIV/AIDS – Treatment Directory, Vol. 10 nº 1, Summer 1999. New York, USA, AmfAR, 1999.
3. Bair JN, Carew DP. Therapeutic availability of antibiotics in parenteral solutions. Bull Parent Drug Assoc 1965;19(6):153-63.
4. Barry M et al. Pharmacokinetics and potential interactions amongst anti-retroviral agents used to treat patients with HIV infection. Clin Pharmacokinet 1999; 36(4):289-304.
5. Bartlett JG. Medical Management of HIV Infection. Baltimore, USA, Port City Press, 1998.
6. Bellibas SE, Clumeck N. Indinavir-fluconazole interaction. Antimicrob Agents Chemother 1999;43(2): 432-33.
7. Bint AJ, Burtt I. Adverse antibiotic drug interactions. Drugs 1980;20(1):57-68.
8. Brasil. Ministério da Saúde – Programa Nacional de DST/AIDS. Co-Infecção TB/HIV/AIDS. Brasília, Ministério da Saúde, 1994. 20 p.
9. Brasil. Ministério da Saúde – Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. I Consenso Brasileiro de Tuberculose – 1997. J Pneumol (Rio J) 1997;23(6): 279-332.
10. Brasil. Ministério da Saúde – Coordenação Nacional de DST/AIDS. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV –1999. Disponível em: http://www.aids.gov.br/assistencia/anti-retroviral/consenso99_jul99.htm.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284 p.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 421/2012. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2012/52499/nt421_2012_pdf_13805.pdf. Acesso em novembro 2013.

13. Brodie MJ, Felly J. Adverse drug interactions. Br Med J 1988;269:845-49.
14. Buckley NA, Dawson AH. Drug interaction with warfarin. Med J Aust 1992;157(7):479.
15. Burger DM et al. Pharmacokinetic interaction between rifampin and zidovudine. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(7):1426-31.
16. Caballero-Granado FJ et al. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient. Antimicrob Agents Chemother 1997;41(5):1207.
17. Calgary Regional Health Authority. Southern Alberta Clinic. Drug interactions with anti-retroviral agents. Disponível em: http://xweb.crha-health.ab.ca/clin/sac/druginte.htm.
18. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. MMWR 1998;47(RR20):1-51.
19. Coordenaçao de Farmácia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás. Guia de Interaçoes Medicamentosas. Disponível em: http://www.hc.ufg.br/uploads/138/original_Guia_de_Interacoes_Medicamentosas.pdf. Acesso em outubro 2013.
20. Davies BI, Maesen FPV. Drug interactions with quinolones. Rev Infect Dis 1989;11(5):s1083.
21. De Vrieze P. Drug Interations of anti-retroviral agents. Disponível em: http://minf.vub.ac.be/~fabi/edu/3degraad/HIV/
22. Dias Da Costa P. Necessidades de conhecer as interações medicamentosas. Med HC-UERJ 1982;1(4):337-43.
23. Dormont J. Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH – rapport 1998. Paris, Ministère de L'Emploi et de la Solidarieté, Secrétariat d'État à la Santé, Flammarion. 1998.
24. Drummer S et al. Antabuse-like effect of beta-lactam antibiotics. N Engl J Med 1980;303(24):1417-18.
25. Flexner C, Piscitelli S. The clinical management of HIV/AIDS: drug-drug interactions. Disponível em: http://www.medscape.com/mescape/HIV/clinicalMgmt/CM.drug/public/toc-CM.drug.html
26. Gallant JE, Murphy R. Anti-retroviral Therapy. [HIV Clinical Management Series – Vol. 3, Medscape Inc, 1998. Disponível em: http://www.medscape.com/medscape/HIV/ClinicalMgmt/CM. v03/public/index-CM.v03.html
27. Galenus. Interações medicamentosas. Medicamentos antiinfecciosos. Galenus nº 7 (suplemento científico em Clínica Médica). [Publicação Merck, sem data].
28. Gallelli JF et al. Stability of antibiotics in parenteral solutions. Am J Hosp Pharm 1969;26(11):630-35.
29. Garey KW, Rodvold KA. Anti-retroviral agents and food interactions. Infect Med 1998;15(12):836-39, (Disponível em: http://www.medscape.com/SCP/IIM/1998/v15.n12/m4166.rodv/m4166.rodv-01.html)
30. Garey KW, Rodvold KA. Disulfiram reactions and anti-infective agents. Infect Med 1999;16(11):741-44.
31. Giamarellou H. Aminoglycosides plus beta-lactams against gram-negative organisms. Am J Med 1986; 80(suppl 6B):126-37.
32. Gilbert DN et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 29th ed., Hyde Park, USA, Antimicrobial Therapy Inc., 1999.
33. Goldberg RM et al. A comparison of drug interaction software programs: applicability to the emergence department. Ann Emerg Med 1994;24(4):619-25.
34. Grasela T, Dreis MW. An evaluation of the quinolone-theophyline interaction using the food and drug administration spontaneous reporting system. Arch Intern Med 1992;152(3):617-21.
35. Greenlaw CW, Zellers DD. Computerized drug-drug interaction screening system. Am J Hosp Pharm 1978; 35(5):567-70.
36. Grieco ML. Interação medicamentosa. Folha Med (Br) 1985;91(3):255-59.
37. Gurevitz SL. Erythromycin: drug interactions. J Dent Hyg 1997;71(4):159-61.
38. Hafner R et al. Tolerance and pharmacokintic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(3):631-39.
39. Hasten PD. Interações Medicamentosas. Rio de Janeiro, Atheneu, 1978.
40. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolones antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;324(6):384-94.
41. Hsu A et al. Pharmacokinetic interaction between ritonavir and indinavir in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(11):2784-91.
42. Hugues FC. Les interférences médicamenteuses et leur incidence en thérapeutique. Rev Med 1983;24(8): 337-40.
43. Jacobs J et al. Intravenous infusions of heparin and penicillins. J Clin Pathol 1973;26(10):742-46.
44. Joos AA. Pharmakologische Interaktionen von Antibiotika und Psychopharmaka. Psychiatr Prax 1998; 25(2):57-60.
45. Jourdan J, Sotto A. Drug interactions and antibiotics. Therapie 1995;50(3):243-45.
46. Kabins SA. Interactions among antibiotics and other drugs. JAMA 1972;219(2):206-212.
47. Katz HI. Awareness of potential drug interactions urged. Mycology Observer 1997;6(4):6.
48. Kempfr DJ et al. Pharmacokinetic enhacement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997;41(3):654-60.
49. Kitto W. Antibiotics and ingestion of alcohol. JAMA 1965;193(5):411.
50. Kristensen MB. Drug interaction and clinical pharmcokinetics. Clin Pharmacokinet 1976;1(5):351-72.
51. Kritski AL et al. Tuberculose – do Ambulatório à Enfermaria. Rio de Janeiro, Atheneu, 1999. 174 p.
52. Kunin CM. Inhibitors of penicillin binding to serum proteins. J Lab Clin Med 1965;65(3):416-31.
53. Kuritzkes DR et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlle trial. AIDS 1999;13(6):685-94.
54. Laforce CF et al. Effect of erythromycin on theophyline clearance in asthmatic children. J Pediatr 1981; 99(1):153-56.

55. Lazar JD, Wilner KD. Drug interaction with fluconazole. Rev Infect Dis 1990;12(suppl 3):S327-33.
56. Levy G. Effect of probenecid on blood levels and urinary recovery of ampicillin. Am J Med Sci 1965;250: 174-79.
57. Lorrain JM. Antibiotiques: interaction avec d'autres médicaments. Nouv Presse Med 1979;8(44):3653-58.
58. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. Clin Pharmacokinet 1985;10(1): 63-79.
59. Lynn B. Pharmaceutics of the semi-synthetic penicillins. Chemist Druggist 1967;187:134-36.
60. Lynn B. Penicillin instability in infusions. Br Med J 1971;1:174.
61. Malaty LI, Kupper JJ. Drug interactions of HIV protease inhibitors. Drug Saf 1999;20(2):147-69.
62. McLaughlin JE, Reeves DS. Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. Lancet 1971;1:261-64.
63. Mulcahy BM et al. Pharmacokinetics and potential interactions amongst anti-retroviral agents used to treat patients with HIV infection. Clin Pharmacokinet 1999;36(4):289-304.
64. Munckhof WJ. Concurrent prescribing. Beware of drug interactions. Aust Fam Physic 1998;27(10): 895-90.
65. Oga S et al. Eliminação metabólica de fármacos. In: Souza Valle LB et al. Farmacologia Integrada. Vol. 1. Rio de Janeiro, Atheneu, 1988. p.103.
66. Oliveira HC. Guia Prático das Interações Medicamentosas dos Principais Antibióticos e Antifúngicos Utilizados no Hospital Universitário Júlio Muller, Cuiabá, MT. Disponível em: http://www.ufmt.br/hujm/arquivos/9e607f98a1527ce41706f770014d330b.pdf Acessado em: outubro 2013.
67. Pham PA, Flexner C. Anti-retroviral drug interactions in the HIV-infected patient. HIV: Advances in Research and Therapy, september 1997. Disponível em: http://www.iapac.org/clinmgt/avtherpies/arvinteract.html
68. Palmer RF. Drug interactions. Med Clin North Am 1971;55(2):495-502.
69. Pavesio D et al. Interazione macrolidi-teofilina. Minerva Ped 1989;41(6):323-28.
70. Pessayre D et al. Drug interactions and hepatitis produced by some macrolide antibiotics. J Antimicrob Chemother 1985;16(suppl A):181-94.
71. Piscitelli SC, Rodvold KE. Drug Interactions in Infectious Diseases. New Jersey, Humana Press, 2001.
72. Piscitelli SC et al. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996;23(4):685-93.
73. Polis MA et al. Clarithromycin lowers plasma zidovudine levels in persons with human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother 1997;41(8):1709-14.
74. Polisuk J, Vainer R. Interação medicamentosa. Ars Curandi 1981;14(4):96-100.
75. Portier H et al. Interaction between ceptholosporins and alcohol. Lancet 2:263, 1980.
76. Prince R A et al. Effect of erythromycin on theophylline kinetics. J Allergy Clin Immunol 1981;68(6): 427-31.
77. Raasch RH. Interactions of oral antibiotics and common chronic medications. Geriatrics 1987;42(1): 69-73.
78. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 3 ed. Rio de Janeiro, Revinter. 1998.
79. Reed MD et al. Antibiotic compatibility and stability in a parenteral nutrition solution. Chemotherapy 1979;25(6):336-45.
80. Rodvold KA, Piscitelli SC. New oral macrolide and fluoroquinolones antibiotics: an overview of pharmacokinetics, interactions, and safety. Clin Infect Dis 1993;17(suppl 1):s192-99.
81. Russo ME. Penicillin-aminoglicoside inactivation. Am J Hosp Pharm 1980;37(5):702-04.
82. Sahai J. Risks and synergies from drug interactions. AIDS 1996;10(suppl 1):S21-25.
83. Sarkar M et al. In vitro effect of fluoroquinolones on theophyline metabolism in human liver microsomes. Antimicrob Agents Chemother 1990;34(4):594-99.
84. Self TH et al. Isoniazid drug and food interactions. Am J Med Sci 1999;317(5):304-11.
85. Shyu WC et al. Food-induced reduction in bioavailability of didanosine. Clin Pharmacol Ther 1991;50(5 Pt 1):503-7.
86. Silva COS. Interação medicamentosa em pneumologia. Ars Curandi 1988;21(7):52-55.
87. Simberkoff S et al. Inactivation of penicillins by carbohydrate solutions at alkaline pH. N Engl J Med 1970; 283(3):116-19.
88. Sociedad Argentina de SIDA. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. Buenos Aires, Sociedad Argentina de SIDA, GlaxoWellcome Farmacéutica AS, 1998.
89. Stanley SK et al. Guidelines for the use of anti-retroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. MMWR 1998;47(RR-5):42-82.
90. Sternbach H, State R. Antibiotics: neuropsychiatric effects and psychotropic interactions. Harv Rev Psychiatr 1997;5(4):214-26.
91. Taburet AM, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. Clin Pharmacokinet 1996;30(5):385-401.
92. Taylor D, Lader M. Cytochromes and psychotropic drug interactions. Br J Psych 1996;168(5):529-32.
93. Tseng AL, Foisy MM. Management of drug interactions in patients with HIV. Ann Pharmacother 1997;31(9): 1040-58.
94. U.S. Food and Drug Administration (FDA). HIV and AIDS Activities. HIV/AIDS Therapies. Disponível em: www.fda.gov/oashi/home.html
95. Van Cleef GF et al. Drug interaction potential with inhibitors of HIV protease. Pharmacotherapy 1997; 17(4):774-78.
96. Wallace SM, Chan LY. In vitro interaction of aminoglycosides with beta-lactam penicillins. Antimicrob Agents Chemother 1985;28(2):274-81.
97. Weinberger M et al. Inhibition of theophyline clearance by troleandomycin. J Allergy Clin Immunol 1977;59(3):228-31.
98. Weisberg E. Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterials. Clin Pharmacokinet 1999;36(5):309-13.

99. WHO. Efectos adversos cardíacos de la terfenadina. Who Drug Inf 4(3), 1990. Resumo em Bol Ofic Sanit Panamer 1992;112(1):73.
100. Winstanley PA, Orme LE. The effects of food on drug bioavailability. Br J Clin Pharmacol 1989;28(6): 621-28.
101. Whitlesey P, Hewit WL. Serum concentration of penicillin following administration of crystaline procaine penicillin G in aqueos suspensions. Proc Soc Exper Biol Med 1948;68:658.
102. Wood MJ. Interactions of antibiotics with other drugs. J Antimicrob Chemother 1987;20(5):628-30.
103. Wright WW et al. Body fluid concentrations of penicillin following intramuscular injection of single doses of benzathine penicillin G and/or procaine penicillin G. Antibiot Med Clin Therap 1959;6(5): 232-41.
104. Wyatt RG et al. Stability of antibiotics in parenteral solutions. Pediatrics 1972;49(1):22-29.

Critérios para o Uso Racional dos Antimicrobianos

CAPÍTULO 8

O emprego das drogas antimicrobianas com fins terapêuticos e profiláticos em medicina e odontologia humana, e em medicina veterinária, é complementado com sua utilização para fins industriais na preservação de alimentos, no maior aproveitamento ponderal de animais que servem à alimentação humana, no controle biológico das fermentações e no isolamento de microrganismos em meios de cultivo. Esse emprego ampliado dos antimicrobianos e os diversos fatores envolvidos nesta utilização, como o uso indiscriminado na medicina humana e veterinária, a administração de doses inadequadas, o emprego para fins industriais de drogas úteis à terapêutica, o desperdício dessas substâncias no meio ambiente ao se prepararem soluções injetáveis ou orais, certamente são os elementos que mais contribuem para a seleção de microrganismos resistentes e sua distribuição no ambiente.

Reconhecidamente, o mau emprego dos antibióticos na terapêutica e na profilaxia humana constitui uma das principais causas do aumento da resistência bacteriana. A este sério problema, deve-se acrescentar o risco de efeitos adversos dessas drogas, a ineficácia terapêutica dos medicamentos prescritos de maneira errônea e o custo que representam para a economia dos pacientes ou do Estado. Dessa forma, o uso clínico dos antibióticos e quimioterápicos exige o conhecimento de critérios e princípios gerais, que permitam o seu emprego racional e a obtenção dos resultados satisfatórios desejados.

Frente a um processo infeccioso, é raciocínio imediato do médico que a correção de tal estado envolve o uso de antibióticos. Tal conduta deve, no entanto, ser precedida de um juízo crítico, no sentido de se indagar:

- Está indicado o uso de um antimicrobiano?
- Qual a droga a ser empregada?
- Como fazê-lo?
- É necessário cuidado especial na seleção e uso do antimicrobiano em meu paciente?
- Por quanto tempo deve o antimicrobiano ser usado?
- Que consequências adversas poderão resultar do emprego da droga?
- Qual o custo para o paciente?

As respostas adequadas a estas indagações permitirão ao médico o emprego racional das substâncias antimicrobianas, possibilitando a obtenção dos resultados satisfatórios desejados com o mínimo de malefícios para o paciente e para o ambiente.

ESTÁ INDICADO O EMPREGO DE ANTIMICROBIANOS?

O primeiro princípio do uso clínico dos antibióticos é o diagnóstico sindrômico e anatômico de um processo infeccioso. Por primário que possa parecer tal afirmativa, não rara é a prescrição de antibióticos a pacientes que apresentem quadros febris, na suposição de que a presença da febre signifique sempre uma doença infecciosa. Esquece-se, quem assim procede, de que uma série de doenças não infecciosas apresenta em seu cortejo sintomático a presença de febre, citando-se, como exemplos, as leucemias, os linfomas, o hipertireoi-

dismo, as colagenoses e várias outras doenças metabólicas, degenerativas e por hipersensibilidade. Assim, a simples presença de febre não diagnostica infecção, e os antibióticos não podem ser administrados como se fossem antitérmicos, propriedade, inclusive, que não possuem. Por outro lado, vale recordar que pacientes idosos, recém-nascidos e imunodeprimidos podem estar com doença infecciosa e não ter febre.

O diagnóstico de uma síndrome infecciosa é realizado após uma boa anamnese, avaliação de dados epidemiológicos, perfeito exame físico e, muitas vezes, após exames laboratoriais. Deve o médico se esforçar para localizar topograficamente o foco ou focos de infecção, pois tal localização é importante não só para a avaliação da gravidade do caso, como dos possíveis agentes etiológicos e, em consequência, para a utilização do antibiótico ou quimioterápico mais adequado.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de doença infecciosa e o foco, ou focos, de infecção, deve o médico tentar estabelecer o diagnóstico etiológico. Tal conduta é fundamental, pois nem todo agente infeccioso é suscetível à ação dos antimicrobianos. Além disso, é o estabelecimento ou a presunção da etiologia da infecção que direcionará a escolha do antimicrobiano em função da sua sensibilidade às drogas. São, principalmente, os protozoários, fungos e bactérias que sofrem a ação dos fármacos antimicrobianos, os quais não têm, no momento, utilização maior nas infecções helmínticas e viróticas. O diagnóstico etiológico de uma infecção pode, em várias condições, ser presumido com grande margem de certeza pela sintomatologia apresentada pelo paciente. Isso torna dispensáveis os exames de laboratório que visam ao isolamento do germe, em geral custosos e não acessíveis em muitas partes de nosso país. Assim, várias viroses têm sua sintomatologia característica, facilitando o seu diagnóstico, como, por exemplo, o sarampo, a varicela, a caxumba. Em outras doenças viróticas, no entanto, o diagnóstico etiológico é difícil de ser realizado em nosso meio, na maioria das vezes chegando-se somente ao diagnóstico presuntivo de virose, após terem sido afastadas outras causas.

Nas infecções por helmintos e protozoários, a sintomatologia pode ser reveladora da causa (p. ex., leishmaniose tegumentar, amebíase, oxiuríase), mas, em geral, é necessário o exame laboratorial de fezes, sangue ou de material de lesão para o esclarecimento da etiologia. O mesmo ocorre nas infecções por fungos, nas quais o exame laboratorial pode ser fundamental para o perfeito esclarecimento da causa, embora em algumas delas o quadro clínico permita a suspeita etiológica (tinhas, pitiríase versicolor).

No que se refere às infecções bacterianas, muitas têm o diagnóstico etiológico subentendido no diagnóstico clínico, dispensando o auxílio do laboratório para seu esclarecimento. Assim, a presença de amigdalite aguda com febre elevada e pontos purulentos destacáveis nas amígdalas leva ao diagnóstico de infecção estreptocócica; um paciente com escarlatina também conduz para a etiologia estreptocócica. Em algumas condições, o agente etiológico pode ser presumido baseado em estatísticas de frequência, como as que indicam ser o *Streptococcus pneumoniae* a causa mais comum de pneumonia lobar comunitária, ou a *Escherichia coli* como o agente habitual das infecções urinárias comunitárias. Pode-se, ainda, citar os pacientes adultos ou crianças acima dos cinco anos de idade com clínica de meningoencefalite aguda, com liquor purulento e lesões cutâneas de vasculite, indicando como primeiro diagnóstico etiológico o meningococo, e os enfermos com quadro séptico, com lesões pulmonares e ósseas ou endocárdicas, cujo foco primário é furunculose, conduzindo ao diagnóstico etiológico de estafilococcia.

Em muitas outras doenças bacterianas, não é possível, *a priori*, reconhecer a etiologia do processo, sendo neste caso indispensável a realização de culturas de materiais colhidos no paciente (sangue, secreções, liquor) para a identificação do germe, possibilitando a terapêutica mais orientada do caso. Tal é o caso das menigoencefalites purulentas em lactentes, das peritonites, das sepses com porta de entrada desconhecida, das infecções no hospedeiro imunocomprometido e outras. É certo que na maioria destas infecções o médico deve iniciar uma terapêutica antimicrobiana empírica, devido à gravidade do caso, que não possibilita

a espera do resultado das culturas. Entretanto, o princípio a ser seguido é o de que o médico deve colher o material para culturas antes de iniciar a terapêutica empírica e que esta deva ser orientada para os possíveis patógenos da situação clínica em causa.

O diagnóstico etiológico, presuntivo ou confirmado constitui o princípio fundamental do emprego dos antibióticos. É necessário que o médico raciocine sempre sobre a etiologia da infecção e, quando necessário e possível, confirmá-la, a fim de realizar a mais adequada escolha da substância antimicrobiana.

Tendo em vista as dificuldades que possam surgir para o estabelecimento etiológico das infecções, muitas vezes sente-se o médico tentado a usar um antibiótico logo no início de um processo febril. Tornam-se necessários muita serenidade e bom julgamento clínico do caso, devendo ser evitado o uso de drogas sem justa causa. É preciso ter em mente que os antibióticos não só não agirão sobre inúmeros agentes infecciosos como, pelo contrário, podem ser a causa de infecções bacterianas secundárias, às vezes mais graves que o processo inicial, por germes selecionados pelo uso indiscriminado da droga.

QUAL O ANTIMICROBIANO A SER UTILIZADO?

As bactérias variam quanto à sensibilidade aos antibióticos, de acordo com os grupos em que são divididas. Existem alguns grupos bacterianos que apresentam sensibilidade constante, sendo excepcional o encontro de cepas resistentes aos antibióticos tradicionalmente ativos contra elas. Dessa maneira, quando se chega ao diagnóstico etiológico desses microrganismos, automaticamente se conclui pela sua sensibilidade e quais as drogas a serem utilizadas para seu combate. Tal é o caso dos estreptococos do grupo A e dos espiroquetas, cuja sensibilidade às penicilinas e a seus substitutos (p. ex., macrolídeos) tem-se mantido, na maioria dos casos, inalterada. Mesmo o pneumococo, cuja resistência à penicilina constitui problema sério em alguns países, no Brasil a maioria daqueles que foram isolados ainda mantém a sensibilidade. E as estirpes com resistência intermediária ainda respondem às penicilinas quando causam infecção respiratória. Ao contrário, existem vários outros agentes bacterianos cuja sensibilidade aos antibióticos é imprevisível devido ao desenvolvimento de resistência a uma ou mais drogas. Tais germes são representados sobretudo pelas enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa* e estafilococos. Estes microrganismos apresentam uma grande variação na suscetibilidade aos antimicrobianos, tornando-se, por isso, aconselhável a realização dos antibiogramas para a determinação dos antibióticos ativos, possibilitando o tratamento adequado. O mesmo aplica-se a alguns microrganismos, como o gonococo e o hemófilo, que até poucos anos se mostravam sensíveis às drogas tradicionalmente ativas, como a penicilina, para o gonococo, a ampicilina e o cloranfenicol, para o hemófilo, mas que, na atualidade, inclusive no Brasil, apresentam crescente resistência a estes antimicrobianos.

Nem sempre, porém, o médico pode aguardar o resultado das culturas e do antibiograma para iniciar o tratamento. É na eventualidade de um processo bacteriano grave, como as meningoencefalites purulentas, broncopneumonias (sobretudo da infância e da senescência), sepses e outros quadros infecciosos graves, que o médico se vê obrigado ao uso de um antibiótico de modo empírico, antes mesmo de saber a etiologia ou a sensibilidade do germe. Nessas condições, o tratamento deverá ser orientado, quando possível, pela bacterioscopia e pela etiologia mais provável da moléstia. Nos casos em que a etiologia não pode ser avaliada com segurança, é indicado o uso dos antibióticos de espectro mais amplo ou de associações de antibióticos, no sentido de usar armas potentes contra um inimigo que é desconhecido. De qualquer modo, a terapêutica deve ser realizada de maneira criteriosa, utilizando-se as drogas mais indicadas para o caso, de acordo com a localização do processo infeccioso, idade do enfermo, gravidade do caso e fatores predisponentes. Devem-se evitar as associações inadequadas e fazer acompanhamento clínico rigoroso, a fim de seguir a melhora ou a piora do paciente, fazendo os ajustes necessários.

Quando houver facilidades para a realização dos exames laboratoriais, a terapêutica

empírica dos casos graves deve ser precedida da colheita de sangue, para hemoculturas, e do material dos focos de infecção, e encaminhamento desses materiais para a identificação do microrganismo e de sua sensibilidade. Uma vez recebido o resultado dos exames, o médico decidirá a conduta terapêutica a ser seguida.

Entretanto, o resultado do exame laboratorial deve ser judiciosamente interpretado, valorizando-se o microrganismo isolado em função da suspeita clínica. Como vemos, o perfeito emprego dos antibióticos exige o conhecimento de noções mínimas de clínica das doenças infecciosas, bem como o conhecimento de vários parâmetros ligados ao uso das drogas, tais como mecanismos de ação, doses, paraefeitos e outros. É o conhecimento destes itens que diferenciará o bom terapeuta e evitará os abusos e erros do uso insensato dos antibióticos. Essas drogas devem ser encaradas pelo médico como a arma que ele tem para o combate a um inimigo invasor; tal arma não pode ser usada indiscriminadamente, sem o conhecimento ou a pressuposição deste inimigo e sem o conhecimento do seu preciso manejo e dos efeitos colaterais que possa provocar.

A maior gravidade da doença infecciosa determina a presteza no estabelecimento da terapia. Ademais, determina a preferência pelo emprego de um antimicrobiano bactericida, quais sejam, penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactâmicos, glicopeptídeos, polimixinas, rifamicinas, fosfomicina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Os antibióticos bacteriostáticos são as tetraciclinas, cloranfenicol, tianfenicol, macrolídeos e lincosamidas. O cloranfenicol exerce ação bactericida contra o meningococo, pneumococo e hemófilo, devido à alta sensibilidade desses patógenos, e a clindamicina pode ser bactericida contra estafilococos de localização intracelular, considerando sua elevada concentração no interior de células.

O uso de antibióticos bactericidas é, particularmente, importante e necessário nos pacientes com deficiências em sua imunidade, incluindo os recém-nascidos, o paciente idoso, a gestante, os gravemente queimados, os pacientes com colagenoses e com outras doenças que alterem a imunidade, ou aqueles que estejam em uso de drogas imunossupressoras. Antibióticos bactericidas são também importantes no tratamento de enfermos com doenças graves, sistêmicas, como as meningoencefalites, as sepses e as endocardites.

COMO EMPREGAR O ANTIMICROBIANO?

Para que os antimicrobianos exerçam sua ação, é preciso que atinjam concentração ativa contra o microrganismo no local onde está situado. Para que isto ocorra, devem ser administrados em dose suficiente e por uma via que permita sua adequada absorção, se difundam nos tecidos e órgãos e atinjam concentração terapêutica onde está localizada a infecção. Após sua distribuição, os antimicrobianos são eliminados, em forma ativa ou não, e em tempo variável com a droga, habitualmente alcançando concentrações elevadas nas vias de eliminação. É necessário, portanto, o conhecimento da farmacocinética dos antimicrobianos, isto é, do modo de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação desses medicamentos, a fim de que se mantenham concentrações sanguíneas e tissulares ativas contra os microrganismos causadores da infecção. Além disso, o conhecimento da farmacocinética da droga pode influenciar na dose a ser administrada, para evitar que ocorram concentrações tóxicas nos pacientes cuja via de metabolização e/ou eliminação da substância esteja lesada.

Administração dos Antimicrobianos. Biodisponibilidade

A administração dos antibióticos pode ser feita por via oral, intramuscular, intravenosa, retal, intrarraquiana, intraventricular, aerossol, intracavitária, em perfusão tissular e uso tópico. De todas essas vias, as mais utilizadas nas infecções sistêmicas são as três primeiras.

A quantidade do fármaco absorvida, sua velocidade de absorção e a quantidade de droga ativa presente no plasma disponível para um efeito biológico constituem a denominada biodisponibilidade da droga. Habitualmente, a biodisponibilidade é referida para os medicamentos administrados por via oral que têm um efeito sistêmico. A biodisponibi-

lidade oral é uma característica química dos diferentes fármacos. Assim, sabe-se que os aminoglicosídeos têm mínima absorção por via oral, sendo desprezível sua biodisponibilidade por esta via. A clindamicina é absorvida quase integralmente por via oral, apresentando biodisponibilidade oral próxima de 100%, ao contrário da lincomicina, que é pouco absorvida por via oral e tem a biodisponibilidade de somente 10% a 20%.

A biodisponibilidade de um medicamento pode sofrer a influência de diversos fatores, como a apresentação farmacêutica (drágeas, cápsulas gelatinosas, suspensão etc.), apresentação química (sais e ésteres da substância básica), estado de repleção gástrica do paciente (influência dos alimentos na absorção), idade do enfermo, estado gestacional e outros.

Antimicrobianos por Via Oral

A via oral é a mais recomendada e preferida para a administração dos antimicrobianos, pela sua comodidade, não havendo necessidade de seringas e outros materiais para a administração do medicamento, ausência de dor observada pelo uso parenteral, fácil administração pelo próprio paciente, ausência de complicações causadas com o uso de injeções (hepatite sérica, acidentes vasculares, tétano). A via oral sofre limitações devido à droga ou ao paciente. Assim, em pacientes graves, nos quais é necessário o alcance de rápidas concentrações sanguíneas, ou nos casos em que a situação do paciente impede o uso da via oral (vômitos, choque), deve-se utilizar a via parenteral. Também nos pacientes com acloridria, a absorção de alguns antibióticos sofre redução, como é o caso do itraconazol, do cetoconazol e das sulfonas. Quanto às limitações devido à droga, vários antibióticos não são absorvidos pela mucosa digestória e outros são inativados pela ação dos sucos digestórios, não podendo ser utilizados por via oral para o tratamento de uma infecção sistêmica. Assim, aminoglicosídeos, polimixinas, nistatina, anfotericina B, não são absorvidos pela mucosa intestinal, e seu uso por via oral é recomendado somente quando se deseja um efeito tópico na luz intestinal. Já com a penicilina G, o uso por via oral não encontra aplicação, devido a sua pequena absorção e inativação pelo suco gástrico e pelas bactérias intestinais.

Outro aspecto de importância na utilização da via oral está ligado à interferência na absorção da droga causada por alimentos ou outros medicamentos. É sabido, por exemplo, que o nível sérico de tetraciclinas, rifampicina, ampicilina, oxacilina, eritromicina básica, azitromicina apresentada em cápsulas sofre redução quando esses medicamentos são administrados junto aos alimentos; nessas situações, recomenda-se que o medicamento seja tomado fora das refeições (pelo menos uma hora antes ou duas horas após a refeição). Ademais, as tetraciclinas, as quinolonas, a azitromicina e o cetoconazol têm sua absorção reduzida por via oral quando administrados junto a antiácidos orais contendo magnésio, cálcio e alumínio.

Os antimicrobianos administrados por via oral sofrem absorção em sua maior parte no intestino delgado, principalmente no duodeno e jejuno, sendo pequena a absorção pelo estômago e pelo colo. A droga administrada chega ao fígado pelo sistema porta e, em seguida, alcança a circulação geral, distribuindo-se pelos tecidos orgânicos. Alguns antimicrobianos, durante sua passagem pela mucosa gastrintestinal, sofrem biotransformações que alteram sua concentração como droga ativa na circulação sistêmica. Essas transformações se devem a enzimas microssomais, como a citocromo P450, presente nas células das vilosidades duodenais, ou a estearases presentes na mucosa digestória. Devido a esta ação enzimática, antimicrobianos administrados sob forma inativa (pródrogas) são biotransformados, liberando-se a forma ativa da droga. É o que ocorre com os ésteres do cloranfenicol, da cefuroxima, da cefpodoxima ou da eritromicina. Alterações tróficas da mucosa intestinal afetam negativamente a absorção dos medicamentos, com diminuição na absorção e, consequentemente, menor concentração sanguínea das drogas em pacientes com espru tropical, desnutrição proteica e jejum prolongado. As doenças diarreicas ou o uso de laxativos também pode reduzir a absorção ao acelerar o trânsito intestinal.

Para as drogas que produzem níveis séricos e tissulares virtualmente iguais, seja por via parenteral ou oral, não há diferença na eficácia terapêutica com sua administração por via oral

desde que o paciente esteja apto a absorver o medicamento. É esta propriedade que permite, em casos indicados, que rapidamente se converta a terapia anti-infecciosa intravenosa para a oral quando se usam drogas de elevada absorção oral. A conversão da terapia anti-infecciosa é particularmente possível com cloranfenicol, fluconazol, clindamicina, metronidazol, doxiciclina, pefloxacino, levofloxacino, ofloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima e linezolida, que têm biodisponibilidade por via oral próxima de 100%.

Antimicrobianos por Via Parenteral

A via parenteral é recomendada para os antimicrobianos que não são bem absorvidos por via oral e para a terapia de infecções graves, nas quais há a necessidade de rápidas e mantidas concentrações de droga. Deve-se enfatizar que a absorção dos antibióticos administrados por via oral pode sofrer variações de um indivíduo para outro, o que recomenda que, nas infecções graves, a terapêutica inicial seja realizada por via parenteral. A administração parenteral dos antimicrobianos se faz por via intramuscular (IM) e intravenosa (IV).

A administração por via IM é recomendada para os aminoglicosídeos, a teicoplanina e as polimixinas. Para a penicilina G benzatina e a penicilina G procaína, a via IM é a única via de administração. A injeção deve ser realizada com cuidados de técnica a fim de não serem atingidos nervos e outras estruturas nobres. É da máxima importância a verificação de não ter sido atingido um vaso sanguíneo, pois a injeção de certos antibióticos, especialmente a penicilina G benzatina e a penicilina G procaína, no interior de vasos pode levar a complicações graves, incluindo a gangrena. A via IM sofre limitações devido à necessidade de seringas e de um técnico para a aplicação; à dor provocada pela injeção; à absorção muitas vezes irregular ou, mesmo, ausente em pacientes em estado de choque, devido à intensa vasoconstrição periférica. Pacientes com diabetes também podem apresentar redução na absorção intramuscular de antibióticos, devido a alterações vasculares. A via IM deve ser evitada em pacientes com tendência a sangramento ou nos que estão recebendo anticoagulantes e em recém-nascidos ou em pacientes caquéticos, devido à pouca massa muscular.

A via IV é a única via de administração de poucos antimicrobianos, destacando-se a anfotericina B, que não é absorvida por via oral nem intramuscular, e a vancomicina, que pode causar lesão tissular local se injetada por via IM. Diante de certas situações clínicas, o uso IV contínuo do antibiótico é necessário, especialmente quando está indicado o emprego de penicilina G cristalina em altas doses. Para as polimixinas, não é a via recomendada, devido à concentração não se manter em níveis terapêuticos por longo tempo, além do perigo de intoxicação aguda. As polimixinas e os aminoglicosídeos são, usualmente, administrados por via intramuscular. Entretanto, em certas circunstâncias, como no paciente chocado ou com manifestações hemorrágicas, ou nos tratamentos prolongados, os aminoglicosídeos podem ser administrados por via IV diluídos em certa quantidade de solvente (50 a 100 ml em adultos) e aplicados em gotejamento lento por meia hora a uma hora, a cada dose.

Distribuição dos Antimicrobianos. Efeito Pós-antibiótico

Para ser eficaz contra um microrganismo causador de um processo infeccioso, o antimicrobiano ativo deve alcançar, no foco de infecção, concentração suficiente para matar ou inibir o agente patogênico. As drogas absorvidas distribuem-se pelos tecidos através da corrente circulatória, verificando-se que, em geral, os antibióticos que alcançam boa concentração no sangue atingem, também, concentrações eficazes no sistema linfático, pulmões, rins, fígado, sistema hematopoiético e nas serosas. É necessário que o antimicrobiano se mantenha no foco infeccioso em concentração acima da concentração inibitória mínima ativa contra o agente em causa, pois, caso contrário, pode ocorrer a multiplicação das bactérias sobreviventes, resultando em falha da terapêutica.

Alguns antimicrobianos mantêm sua atividade por um período de tempo variável após a redução da concentração inibitória mínima; é o chamado efeito pós-antibiótico. Assim, os aminoglicosídeos e as fluorquinolonas exercem

um efeito supressivo persistente do crescimento de bacilos gram-negativos após a exposição das bactérias às drogas. Ao contrário, os antibióticos beta-lactâmicos, com exceção das carbapenemas, não exercem esse efeito pós-antibiótico nos gram-negativos. No entanto, nos estafilococos, os beta-lactâmicos produzem o efeito pós-antibiótico, da mesma maneira que outros antibióticos. Do ponto de vista prático, o efeito pós-antibiótico pode influenciar favoravelmente o esquema de administração de doses dos aminoglicosídeos no tratamento de infecções por bacilos gram-negativos entéricos, e na administração dos macrolídeos, especialmente azitromicina, contra estreptococos, estafilococos e hemófilos. O mesmo ocorre com a vancomicina, que, por ter efeito pós-antibiótico prolongado, pode ter seu esquema de administração de dose fracionado em tempo maior que o de sua meia-vida sérica.

A manutenção regular de concentrações ativas no foco de infecção ou na corrente circulatória, acima da concentração inibitória mínima, é fundamental para que ocorra a atividade antimicrobiana *in vivo* dos antibióticos beta-lactâmicos. Com o uso destes antibióticos, a duração das concentrações ativas é mais importante do que concentrações elevadas para a efetivação da ação antimicrobiana. Portanto, a ação dos beta-lactâmicos é tempo-dependente, e, na sua utilização, é essencial que seja mantida constante a concentração sérica e tissular acima da concentração inibitória ativa contra o microrganismo.

Ao contrário, os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas apresentam atividade antimicrobiana na dependência da concentração da droga, sendo maior sua ação quanto mais rapidamente é atingida concentração elevada da substância. Especialmente com os aminoglicosídeos, concentrações mais elevadas terão atividade antimicrobiana mais efetiva contra os bacilos gram-negativos do que concentrações menores. Tendo em vista que os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas têm efeito pós-antibiótico prolongado contra bactérias gram-negativas, continuando sua ação antimicrobiana durante algum tempo, mesmo quando a concentração sérica ou tissular da droga está abaixo da concentração inibitória mínima, estes antibióticos podem beneficiar-se do uso de doses maiores, administradas em uma única tomada durante o dia. A administração de aminoglicosídeos em dose única diária pode, inclusive, diminuir a nefrotoxicidade destes fármacos. A suposição de que a dose mais elevada pudesse causar toxicidade renal maior não ocorreu, visto que a velocidade de captação dos aminoglicosídeos pelas células do córtex renal é saturável e o acúmulo intracelular dessas drogas é menor quando administradas em uma única e elevada dose. Ou seja, não há correlação entre a concentração sanguínea alta e a nefrotoxicidade. Ao contrário, o emprego de doses menores, repetidas em intervalos mais curtos, provoca maior acúmulo dos aminoglicosídeos nas células tubulares renais e, consequentemente, maior nefrotoxicidade.

No entanto, não há redução da ototoxicidade, sendo motivo de dúvida a potencialidade ototóxica de dose elevada dos aminoglicosídeos. Por outro lado, o estudo realizado por Fantin e Carbon, na endocardite experimental pelo *Enterococcus faecalis,* revelou que a terapêutica com penicilina associada com aminoglicosídeo administrado em regime de múltiplas doses diárias foi mais efetiva do que o regime de dose única diária na redução das vegetações bacterianas.

A Tabela 8.1 apresenta os parâmetros de ação farmacodinâmica dos antimicrobianos, caracterizados como concentração dependente e tempo dependente.

Tabela 8.1
Parâmetros de Ação Farmacodinâmica dos Antimicrobianos

Ação Tempo Dependente	Ação Concentração Dependente
Penicilinas	Aminoglicosídeos
Cefalosporinas	Fluoroquinolonas
Carbapenemas	Azitromicina
Vancomicina	Metronidazol
Eritromicina	Daptomicina
Claritromicina	
Clindamicina	

A manutenção de níveis elevados com ação bactericida é, particularmente, importante no paciente neutropênico, em idosos, recém-nascidos e nas infecções sistêmicas graves, pois as defesas imunes estão comprometidas. O mesmo se aplica para infecções localizadas em sítios nos quais os mecanismos normais de defesa celular e humoral são pouco ativos, como as estruturas internas do olho, o líquido cefalorraquidiano e as válvulas cardíacas.

Nem sempre a concentração sanguínea de um antimicrobiano corresponde a sua concentração tissular, observando-se, com muitas drogas, que a concentração no exsudato inflamatório se mantém em níveis ativos por tempo mais prolongado que no sangue. Esse fato explica a ação terapêutica de antimicrobianos mesmo quando ocorrem atrasos ou incorreções no fracionamento diário das doses a serem administradas. Para as drogas eliminadas por via renal, a manutenção de níveis elevados e prolongados nas vias urinárias justifica, também, que a frequência diária de administração do fármaco possa ser mais espaçada que a recomendada para infecções em outra parte do organismo.

A penetração dos antimicrobianos nas células é outro aspecto da farmacocinética de importância no combate a microrganismos de localização intracelular. Os agentes infecciosos que se localizam no interior de células não sofrem atividade antimicrobiana de drogas que não penetrem nas células tissulares, ainda que *in vitro* sejam sensíveis a elas. É o clássico exemplo da *Legionella pneumophila*, sensível em testes laboratoriais à gentamicina, às penicilinas e cefalosporinas, mas que não responde *in vivo* à terapêutica com estes antibióticos devido a sua localização intracelular. No tratamento da infecção por *Legionella*, as drogas de eleição são os macrolídeos e fluoroquinolonas, ativos contra essa bactéria e capazes de atingir elevada concentração no interior das células. As clamídias e riquétsias são, igualmente, patógenos de localização intracelular que exigem para o seu tratamento o cloranfenicol e as tetraciclinas, drogas ativas no interior das células. Os macrolídeos atuam também contra as clamídias, porém a eritromicina e a azitromicina são inativas contra riquétsias. Na brucelose, a terapêutica de eleição é realizada com rifampicina associada a uma tetraciclina, considerando a atividade intracelular destas drogas. Também nas infecções por estafilococos, salmonelas, micoplasmas e hemófilos, microrganismos que, ao lado de sua situação extracelular, podem ter uma localização intracelular, sobretudo nas infecções crônicas ou recidivantes, o uso de antimicrobianos que se concentram no interior de células pode ser vantajoso se comparado àqueles que não atingem concentração intracelular.

A difusão dos antimicrobianos pelos tecidos é variável com a droga, com os órgãos e com alterações promovidas pelo processo inflamatório. Alguns apresentam particular concentração em determinados tecidos. Assim, a clindamicina, o ciprofloxacino e a rifampicina apresentam elevada concentração óssea, fato aproveitado no tratamento das osteomielites; a estreptomicina se concentra por tempo prolongado nas lesões tuberculosas; a griseofulvina se combina com a queratina, sendo útil no tratamento das dermatofitoses; o ácido pipemídico, o norfloxacino e a nitrofurantoína não mantêm concentração sérica, porém alcançam elevada concentração no sistema urinário. A azitromicina mantém elevada concentração tissular por tempo mais prolongado do que a concentração sanguínea.

Enquanto na maioria dos tecidos os antibióticos se difundem passivamente através dos capilares, em alguns locais a penetração dessas drogas não se faz de maneira adequada. Esses locais incluem o tecido cerebral, a próstata, os humores vítreo e aquoso, e o líquido cefalorraquidiano.

Em relação ao pâncreas, diversos autores verificaram que as fluoroquinolonas, os betalactâmicos, a clindamicina, o metronidazol, a rifampicina e os glicopeptídeos alcançam concentração efetiva contra microrganismos sensíveis, o que não acontece com os aminoglicosídeos, as tetraciclinas e a eritromicina.

Nas prostatites agudas, com frequência, causadas por enterobactérias ou clamídias, vários antimicrobianos atingem concentração no tecido prostático, devido à intensa reação inflamatória, entre os quais o cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima), as fluoroquinolonas, o ácido pipemídico, os aminoglicosídeos, o tianfenicol, as tetraciclinas e os macrolídeos. Na prática clínica, os dois primei-

ros são usados preferentemente nas prostatites agudas. Nas prostatites crônicas, a difusão das drogas ativas pelo epitélio prostático é prejudicada. Mas, também aqui, as drogas mais eficazes são o cotrimoxazol e as fluoroquinolonas.

Em relação à penetração intraocular dos antimicrobianos, sabe-se que poucos são capazes de atingir concentração terapêutica no interior do olho quando administrados por via sistêmica. Assim, as penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos têm penetração insignificante para o humor vítreo, mesmo em presença de inflamação. Já o cloranfenicol, a doxiciclina, a minociclina e a clindamicina são capazes de atingir concentração intraocular correspondente a cerca de 20% da sanguínea. Essa concentração pode ser insuficiente para agir contra os agentes patogênicos de endoftalmites bacterianas, além de essas drogas serem bacteriostáticas. Por tal motivo, nos processos de endoftalmite bacteriana, os antibióticos ativos devem ser injetados intravítreo pelo especialista, juntamente com a terapêutica sistêmica. Nas endoftalmites por fungos (sobretudo por espécies de *Candida*), a terapêutica é mais bem realizada com o fluconazol por via oral ou IV, pois este azol antifúngico é capaz de atingir concentração no vítreo e na coroide aproximadamente igual a 50% da concentração sanguínea. Nos casos de coriorretinite por toxoplasma, a administração por via oral da sulfadiazina associada à pirimetamina constitui a terapêutica de escolha. A clindamicina associada à sulfadiazina ou à pirimetamina pode também mostrar-se eficaz.

Para que ocorra a rápida ação antimicrobiana e esterilização do líquido cefalorraquidiano nas meningites bacterianas, a concentração do antibiótico ou quimioterápico deve ser superior a dez vezes a concentração inibitória ativa da droga contra o microrganismo. A passagem de substâncias orgânicas do sangue para o liquor faz-se através da barreira hemoliquórica, constituída basicamente pelo epitélio do plexo coroide, que é impermeável para a maioria dos antimicrobianos. Constituem exceção: o cloranfenicol, o metronidazol, a sulfadiazina e a rifampicina. Como, porém, nos processos inflamatórios das meninges, essa barreira fica alterada, antibióticos que normalmente não a ultrapassariam de modo satisfatório são agora capazes de se difundirem bem. É o que acontece com as penicilinas, grande parte das cefalosporinas da terceira e quarta gerações, as carbapenemas, o aztreonam e a fosfomicina. A vancomicina e a anfotericina B penetram em pequena quantidade através da barreira hemoencefálica, podendo exercer atividade antimicrobiana sobre patógenos com alta sensibilidade às drogas, como estafilococos e *C. neoformans*, respectivamente. Já aminoglicosídeos, polimixinas, lincosamidas, macrolídeos, tetraciclinas, com exceção da doxiciclina, não atravessam de maneira regular a barreira hemoliquórica, mesmo quando as meninges estão inflamadas. Por isso, são baixas e variáveis as concentrações liquóricas com seu uso, não sendo os antimicrobianos indicados para o tratamento das meningoencefalites purulentas.

Nos pacientes com abscesso cerebral, penicilina G, cloranfenicol, cefalotina, ciprofloxacino, ofloxacino, pefloxacino e clindamicina atingem concentração terapêutica. O metronidazol, quimioterápico ativo contra o *Bacteroides fragilis* e outros anaeróbios, também atinge concentração terapêutica em abscessos cerebrais.

Em relação à gestante, a quase totalidade dos antibióticos e quimioterápicos atravessa a barreira placentária, com exceção dos macrolídeos. Mas, em princípio, devem ser evitados na gestante os antimicrobianos que possam causar algum problema tóxico ou malformação no feto, representados por tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicosídeos, polimixinas e quinolonas. Aqueles que oferecem maior segurança de uso na grávida são os beta-lactâmicos e os macrolídeos, devendo-se notar, porém, que estes últimos não atravessam a barreira placentária em concentração adequada para garantir efeito terapêutico no feto.

Eliminação dos Antimicrobianos

São eliminados do organismo após sua absorção e difusão, podendo ou não sofrer processos de metabolização. Uns são excluídos quase totalmente, sob forma natural ativa, como ocorre com penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e polimixinas; outros sofrem metabolização nos tecidos, sendo eliminados parcialmente sob forma na-

tural, ativa, e em parte como metabólitos, os quais podem ou não exercer atividade antimicrobiana. Assim, o cloranfenicol sofre metabolização no fígado, sendo suprimido pelo rim em 90% a 95% sob forma inativa, como um conjugado glicurônico. A rifampicina é quase totalmente desacetilada no fígado, originando um metabólito que mantém integralmente a atividade contra o bacilo tuberculoso, porém é menos eficaz contra germes gram-positivos que a rifampicina natural. As tetraciclinas, os macrolídeos e as lincosamidas sofrem diferentes processos de metabolização, responsáveis por sua eliminação parcialmente sob forma inativa.

A eliminação dos antimicrobianos se faz, principalmente, por via renal e biliar. Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, glicopeptídeos, aminoglicosídeos, polimixinas, claritromicina, a maioria das quinolonas e, em parte, tetraciclinas e sulfas são eliminados por via renal. Rifamicinas, eritromicina, espiramicina, azitromicina, clindamicina e, em menor proporção, ampicilina, sulfas e tetraciclinas são os antimicrobianos que têm boa eliminação biliar.

A eliminação urinária dos antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos está prejudicada em pacientes com insuficiência renal, bem como nas crianças recém-nascidas, devido à imaturidade renal, e, nos idosos, pela deficiente circulação renal e pela redução na filtração glomerular e secreção tubular. Nos dois primeiros tipos de pacientes, a utilização de antibióticos excluídos por via renal deve ser seguida de cuidados, fazendo-se ajustes nas doses e no seu fracionamento, de acordo com o grau da insuficiência renal ou a idade da criança; nos indivíduos idosos, deve-se evitar o emprego de doses elevadas destes antimicrobianos. Em qualquer circunstância, é necessário acompanhar a evolução do caso clínico para surpreender precocemente o aparecimento de efeitos colaterais resultantes da acumulação tóxica da droga.

Nos pacientes com insuficiência renal, os antimicrobianos eliminados por via renal devem ter suas doses diminuídas ou espaçadas, a fim de se evitar o acúmulo de concentrações tóxicas. O mesmo se aplica aos eliminados por via biliar, que podem sofrer acúmulo no organismo nos processos obstrutivos de vias biliares. Sendo assim, é possível a ocorrência de concentrações tóxicas, especialmente quando o funcionamento hepático se encontra alterado ou é deficiente, impedindo a metabolização normal das drogas.

Dose

O efeito terapêutico de um antimicrobiano está diretamente relacionado à concentração atingida pela droga no foco de infecção. Fundamentalmente, as concentrações sanguínea e a tissular de um antimicrobiano estão relacionadas à dose administrada, sofrendo variações de acordo com a via de administração, localização do processo infeccioso, apresentação química do medicamento e com o indivíduo. A dose terapêutica dos antimicrobianos é determinada visando às concentrações ativas contra o microrganismo, mas que não produzam intoxicação para o hospedeiro infectado. Tais doses devem ser, preferivelmente, calculadas em função do peso do paciente, pois, desta maneira, estabelece-se um padrão que permite medicar corretamente tanto crianças como adultos. As doses não são estabelecidas de maneira fixa, sendo calculadas, na maioria dos antibióticos, dentro de uma faixa que permite o ajuste necessário à gravidade do caso. A dose diária deve ser regularmente dividida ao longo das 24 horas, de acordo com o tempo de circulação e eliminação da droga. Ou seja, é necessário que a droga permaneça circulando em concentração eficaz.

É PRECISO CUIDADO ESPECIAL NA ADMINISTRAÇÃO DA DROGA AO PACIENTE?

Dentre os fatores que modificam a resposta terapêutica, deve-se referir os ligados ao hospedeiro. Um primeiro fator limitante é o mau uso, pelo paciente, da droga receitada. O mau uso pode ser resultante de dificuldades financeiras que impeçam a aquisição da droga, da não compreensão da posologia e da correta maneira de sua administração, ou o abandono do tratamento. Uma outra causa de insucesso prende-se ao início tardio da terapêutica, quando já

se instalaram lesões orgânicas irreversíveis. A presença de abscessos constituídos, coleções purulentas, corpos estranhos, sequestros ósseos e outras condições que impeçam a concentração adequada das drogas é, também, fator limitante da resposta terapêutica. A baixa da resistência orgânica, devido a certas doenças, como as leucoses, neoplasias, diabetes melito, imunopatias, ou ao uso de corticosteroides e imunossupressores, pode causar a ausência de resposta terapêutica ou recaídas precoces, especialmente quando se usam antibióticos somente bacteriostáticos.

O uso dos antibióticos deve ser cercado de especial cuidado em pacientes que apresentem problemas de excreção renal, ou hepatopatias, e na gestante. No primeiro caso, é necessária a diminuição das doses e/ou alargamento do intervalo entre as doses de antibióticos eliminados por via renal, a fim de ser evitado o acúmulo tóxico. Nos pacientes com hepatopatias, o cuidado reside em não utilizar antibióticos hepatotóxicos, e restringir o uso de drogas que sofram metabolização hepática. Quanto ao uso de antibióticos na gestante, a preferência será para os antibióticos dos grupos das penicilinas e cefalosporinas, tendo em vista os menores efeitos adversos para o feto. Estes aspectos da terapia antimicrobiana serão discutidos a seguir, no Capítulo 9.

QUAL A DURAÇÃO DA TERAPÊUTICA?

O tempo de uso de um antibiótico é extremamente variável, em função do quadro clínico, do antimicrobiano empregado e da resposta terapêutica. Para algumas infecções, pode-se estabelecer um tempo mínimo de tratamento; para outras, porém, a duração é imprevisível. Assim, nas infecções da garganta, impetigo e erisipela, provocadas pelo o *Streptococcus* do grupo A, é recomendado o uso da penicilina G ou V por um tempo de oito a dez dias, mesmo que já tenha ocorrido remissão dos sintomas. Na cistite não complicada da mulher jovem, a terapêutica é recomendada por três dias, caso seja empregada uma quinolona no tratamento; no entanto, se for utilizada a nitrofurantoína deve estendido para cinco dias. Nas infecções estafilocócicas do pulmão e sistêmicas, deve-se utilizar a terapêutica por quatro a seis semanas; mas se for endocardite deve ser no mínimo seis semanas. Já num paciente com meningoencefalite purulenta, a duração da terapêutica estará condicionada à melhora clínica e liquórica e ao tipo de microrganismo: se for meningococo, a duração habitualmente é de cinco a sete dias, mas se for pneumococo será de dez a 14 dias. Da mesma maneira, em vários outros processos infecciosos (sepse, infecção intestinal, osteomielite, piodermite, abscesso etc.), a suspensão do antibiótico está condicionada à cura clínica e à normalização dos exames laboratoriais.

QUE EVENTOS ADVERSOS PODEM RESULTAR DO USO DO ANTIMICROBIANO?

Os antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos são substâncias estranhas ao organismo humano e, como tais, podem causar efeitos adversos (paraefeitos), quando de sua utilização. Tais efeitos foram discutidos no Capítulo 6. Os paraefeitos dos antimicrobianos dependem da droga, do sal em que é formulada, da apresentação farmacêutica, da dose, da duração do tratamento, da via de administração e do indivíduo, incluindo sua idade, peso, doenças concomitantes e hipersensibilidade ou idiossincrasia ao medicamento. Entretanto, a potencialidade iatrogênica dos antimicrobianos pode, muitas vezes, ser prevista, permitindo que os efeitos adversos sejam evitados, minimizados ou neutralizados em sua evolução. Sendo assim, é dever do médico estar ciente da possibilidade de efeitos indesejáveis e, ao selecionar o antimicrobiano para a terapêutica, considerar:

a. Utilizar, quando possível, droga menos tóxica e irritante.
b. Evitar o emprego de uma substância à qual o paciente tenha hipersensibilidade.
c. Acompanhar a evolução da terapêutica, para detectar precocemente o paraefeito.
d. Tomar medidas necessárias, caso ocorram efeitos colaterais.

Além dos efeitos adversos individuais para quem utiliza os antimicrobianos, estas drogas podem causar efeitos indesejáveis que interes-

sem à coletividade. Tal ocorre ao serem provocadas modificações na ecologia microbiana, alterando as espécies de microrganismos presentes em um determinado local geográfico ou provocando a seleção de microrganismos resistentes em um local, região ou país. Quanto mais generalizado e indiscriminado for o uso dos antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos, maior será a possibilidade da emergência e instalação de estirpes microbianas num local ou região. Foi, e continua sendo, o observado nos ambientes hospitalares, nos quais, no correr dos anos, modificaram-se as espécies bacterianas causadoras de infecção, bem como sua sensibilidade às drogas antimicrobianas. Foi, e é, o observado no meio extra-hospitalar, no qual padrões de sensibilidade às drogas vêm modificando-se em vários microrganismos, como os estafilococos, as shigelas e salmonelas, o pneumococo e o gonococo.

Recordando palavras de Long e col., em 1949, "com múltiplos antibióticos à sua disposição, o médico deve escolher cuidadosamente e sabiamente entre eles, para que seu paciente possa receber a mais efetiva e econômica antibioticoterapia". E, poderíamos acrescentar, a que provoque menos malefício para o enfermo e para o meio ambiente.

QUAL O CUSTO PARA O PACIENTE?

A última preocupação do médico, ao selecionar uma droga antimicrobiana para a terapia de um processo infeccioso, diz respeito ao custo do medicamento. É a última, porém não menos importante, considerando-se que grande parte dos antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos é constituída por medicamentos dispendiosos. É a última porque, na seleção de uma droga terapêutica, o médico deve privilegiar a gravidade do caso, a atividade antimicrobiana do fármaco e a comodidade posológica (facilidade de uso pelo paciente, considerando neste item o uso por via oral e em menor número de tomadas diária). Contudo, o custo deve ser valorizado na prescrição de medicamentos, considerando-se que muitos fármacos são atualmente disponíveis na rede pública de atenção à saúde, possibilitando ao enfermo conseguir a medicação gratuitamente; considerando-se que, na atualidade, no Brasil, vários antimicrobianos são disponíveis sob a forma genérica, diminuindo o custo do fármaco; considerando-se que, não raro, existem alternativas terapêuticas que podem ser mais acessíveis ao bolso do enfermo.

É certo que o dispêndio na aquisição de uma substância antimicrobiana não deve influenciar na qualidade da terapia. Porém, em situações em que existam alternativas igualmente válidas para o tratamento, o custo da medicação deve ser levado em consideração, tanto para a terapia individual, em consultório, como para a terapia em órgãos de atendimento à saúde pública.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso clínico dos antimicrobianos exige um conhecimento mínimo da patologia infecciosa e da terapia antimicrobiana. Essas drogas não podem ser utilizadas indiscriminadamente sem que o médico tenha exata noção do que está receitando, incluindo os efeitos adversos que poderão advir com esta terapêutica, ou o porquê estar receitando. Se possível, o médico deve considerar os custos da aquisição e administração do medicamento, empregando alternativas menos dispendiosas, garantida a qualidade da terapêutica. Cuidado especial deve ser reservado à continuidade do tratamento, evitando-se as intermitências, observadas em hospitais, em que o paciente recebe a cada dia o medicamento disponível no dia ou a medicação é modificada de acordo com a preferência do médico plantonista. É preciso, por fim, que o médico tenha serenidade para aguardar o resultado do esquema terapêutico prescrito, evitando-se as suspensões ou mudanças precipitadas antes de transcorrido um prazo mínimo de espera para que as drogas prescritas possam agir.

Vale recordar que, já em 1945, por ocasião do lançamento da penicilina G para uso público, Falk, e também Long e col., e Goodman manifestavam sua preocupação sobre o uso indiscriminado deste antibiótico. Esses autores chamaram a atenção para o fato de a penicilina não ser útil em várias infecções, para a possibilidade de seu uso mascarar os sinto-

mas de infecções específicas, para os riscos do emprego de doses inadequadas, para os efeitos adversos resultantes de seu uso, para o desenvolvimento de cepas resistentes à droga, e destacaram que "o perigo maior do uso indiscriminado da penicilina é o desenvolvimento de uma falsa segurança". As preocupações daqueles autores, manifestadas nos primórdios da antibioticoterapia, permanecem, mais do que nunca, válidas nos tempos modernos, em que a multiplicidade de antimicrobianos existentes exige do médico, individualmente, um adequado conhecimento e um alto senso crítico sobre o uso destes medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Barclay ML et al. Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? Clin Pharmacokinet 1999;36:89-98.
2. Barza M. Factors affecting the intraocular penetration of antibiotics. Scand J Infect Dis 1978; (Suppl 14): 151-59.
3. Bergeron MG. Tissue penetration of antibiotics. Clin Biochem 1986;19:90-100.
4. Black P et al. Penetration of brain abscess by systemically administered antibiotics. J Neurosurg 1973; 8:705-09.
5. Büchler M et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterol 1992; 103:1902-08.
6. Campos EP et al. Escolha do antibiótico. Ars Cvrandi 1976;9:53-62.
7. Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. Infect Dis Clin North Am 2000;14:391-408.
8. Curatolo W et al. Mechanistic study of the azithromycin dosage-form-dependent food effect Pharm Rev 2010;27:1361-66.
9. D'Apice M. Antibióticos em medicina veterinária. In: Lacaz CS. Antibióticos. São Paulo, Fundo Edit. Procienx, 1965. p. 400.
10. DeLucia R, Sertié JAA. Absorção, biodisponibilidade e bioequivalência de fármacos. In: Valle LBS et al. Farmacologia Integrada. Vol. I. Princípios Básicos. Rio de Janeiro: Atheneu, 1988. p. 61.
11. DuPont HL, Steele JH. Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health. Rev Infect Dis 1987;9:447-60.
12. Eben-Moussi E, Van Den Driessche J. Pharmacocinétique des antibiotiques dans l 'organisme humain. Anesth Analg Rean 1971;28:671-87.
13. Eliopoulos GM, Moellering Jr. RC. Princípios da antibioticoterapia. Clin Med Amer Norte janeiro 1982, pp. 3-17.
14. Falk LA. Will Penicillin be used indiscriminately? JAMA 1945;127:670.
15. Fantin B, Coarbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment o Enterococcus faecalis-induced experimental endocaditis. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2387-91.
16. Ferreira JM. Normas fundamentais da antibioticoterapia. Rev Med 1968;52:199-204.
17. Freitas CC, Freitas AG. Nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos: recentes avanços. J Br Doenças Sex Transm 1994;6:44-45.
18. Fukaya K. Intestinal juice level of varios antibiotics administered parenterally. Jpn J Exp Med 1972; 42:435-44.
19. Gaón D et al. Biodisponibilidade e efeitos adversos dos antibióticos. Ars Cvrandi 1980;13(9):68-133.
20. Garrod LP, Scowen EF. The principles of therapeutic use of antibiotics. Br Med Bull 1960;16:23-28.
21. Gerard A. Antibiotiques et alimentation. Lille Med 1972;17:678-82.
22. Goodman H. Will penicillin be used indiscriminately? JAMA 1945;127:670.
23. Hutzler RU. Princípios gerais do uso clínico dos antibióticos. Ars Curandi 1972;5(5):86-96.
24. Hessen MT, Kayer D. Principles of selection and use of antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am 1995; 9:531-45.
25. Ingham HR et al. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. Br Med J 1977;2:991-93.
26. Kaiser AB, MC Gee ZA. Aminoglycoside therapy of gram negative bacillary meningitis. N Engl J Med 1975;293:1215-20.
27. Kauffman CA et al. Candida endophtalmitis associated with intraocular lens implantation: efficacy of fluconazole therapy. Mycoses 1993;36:13-17.
28. König C et al. Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid – implications for bactericidal activity of antibiotics. J Antimicrob Chemother 1998;42:227-32.
29. Kramer PW et al. Antibiotic penetration of the brain. J Neurosurg 1969;1:295-302.
30. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial agents. Infect Dis Clin North Am 1995;9:483-95.
31. Levrat M et al. L'élimination biliaire des antibiotiques. Rev Intern Hepat 1964;14:137-694.
32. Long PH et al. The use of antibiotics. JAMA 1949; 141: 315-17.
33. Louvois J et al. Antibiotic treatment of abscesses of the central nervous system. Br Med J 1977;2:985-87.
34. Lutsar I et al. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 1998;27:1117-29.
35. Machado ES et al. Princípios gerais do uso de antimicrobianos e quimioterápicos. Arq Bras Med 1088; 62:243-52.
36. Mendes RP, Campos EP. Farmacocinética de antibióticos. Ars Cvrandi 1976;9:36-44.
37. Moellering RC Jr.. Principles of anti-infective therapy. In: In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000. p. 223.

38. Mucciolo P. Antibióticos na conservação de alimentos. In: Lacaz CS. Antibióticos. São Paulo, Fundo Edit. Procienx, 1965. p. 417.
39. Nasso I. Os antibióticos como fatores de crescimento. Resenha Clin Cient 1955;24:221-222, agosto.
40. Nau R et al. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. Clin Pharmacokinet 1998;35:223-46.
41. Norrby SR. Efficacy and safety of antibiotic treatment in relation to treatment time. Scand J Infect Dis 1991;(Suppl 74):262-69.
42. Papastamelos AG, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system and eye. Infect Dis Clin North Am 1995;9:615-37.
43. Peyramond D et al. 6-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for group A beta-haemolytic streptococcal acute tonsillitin in adults. Scand J Infect Dis 1996; 8:497-501.
44. Pichichero ME et al. Effective short-course treatment of acute group A β-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Arch Pediat Adolesc Med 1994;148:1053-60.
45. Sawyer MD, Dunn DL. Appropriate use of antimicrobial agents: nine principles. Postgrad Med 1991;90:115-16.
46. Silva P. Biodisponibilidade das drogas. Folha Med 1982; 85:681-84.
47. Solberg CO. Protection of phagocytized bacteria against antibiotics. Acta Med Scand 1972;191:383-87.
48. Solomkin JS, Miyagawa CI. Principles of antibiotic therapy. Surg Clin North Am 1994;74:497-517.
49. Wellman WE et al. Concentration of antibiotics in the brain. J Lab Clin Med 1954;43:275-79.
50. Wilkowske CJ, Hermans PE. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proceed 1983;58:6-13.
51. Winstanley PA, Orme LE. The effects of food on drug bioavailability. Br J Clin Pharmacol 1989;28:621-28.

Uso de Antimicrobianos em Situações Especiais

CAPÍTULO 9

O emprego dos antimicrobianos em determinados hospedeiros que apresentam modificações de sua fisiologia exige cuidados de adaptações, para que seja obtida a adequada ação terapêutica com o menor malefício para o paciente. Assim, será abordado, neste capítulo, o uso dos antimicrobianos em pacientes com insuficiência renal ou com alterações hepatobiliares, no recém-nascido, no idoso, na gestante, na nutriz e em pacientes obesos.

USO DE ANTIMICROBIANOS NO PACIENTE COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Após sua absorção e difusão pelos tecidos, os antibióticos são eliminados do organismo por duas vias principais: a renal e a biliar. A eliminação por via renal é a mais importante para a maioria dos antibióticos, e em pacientes com função renal comprometida ocorre o acúmulo da droga, podendo ser atingida concentração tóxica, caso sua administração não seja ajustada à situação anômala.

A eliminação dos antibióticos por via renal ocorre com penicilinas, cefalosporinas (a maioria), carbapenemas, aztreonam, aminoglicosídeos, tianfenicol, polimixinas, fluoroquinolonas, fosfomicina e claritromicina. Tetraciclinas e sulfamidas são eliminadas em parte pela urina e em parte pela bile. Os antibióticos citados são excretados sob forma ativa, seja da droga natural ou de metabólitos ativos. Outros antimicrobianos podem, também, ser eliminados por via renal sob a forma de produtos metabólicos inativos, como é o caso do cloranfenicol. Para este fármaco a existência de insuficiência renal não se acompanha de risco de maior toxicidade, desde que a via metabólica não esteja comprometida. Somente pequena parte das penicilinas e cefalosporinas é metabolizada por acilases hepáticas, originando compostos inativos. Na presença de insuficiência renal, aumenta a quantidade de penicilina eliminada por via biliar, elevando também sua metabolização. Por tal motivo, somente na insuficiência renal grave há a necessidade de ajustes na administração da maioria das penicilinas e cefalosporinas.

Nos pacientes com insuficiência renal, a questão mais importante consiste no acúmulo das drogas excretadas naturalmente pelos rins e a toxicidade daí advinda.

Na prática clínica, o modo mais usado de se avaliar a filtração glomerular é através da medida da depuração (*clearance*) da creatinina. Como este exame é trabalhoso e requer certa complexidade técnica, habitualmente, o *clearance* da creatinina é calculado através do conhecimento da creatinina sérica (Tabela 9.1). Deve-se lembrar, porém, que em pacientes idosos a creatinina sérica pode não expressar adequadamente a filtração glomerular, visto que a produção da creatinina tende a

Tabela 9.1
Fórmula para Determinar o *Clearance* da Creatinina, a Partir da Creatinina Sanguínea

$$CC = \frac{(140 - i) \times P}{72 \times Cs}$$

CC = *clearance* da creatinina em ml/min
i = idade em anos
Cs = creatinina sanguínea em mg%
P = peso em kg

diminuir com a idade, devido à menor massa muscular. De acordo com o resultado do *clearance* (depuração) da creatinina, estabelece-se o grau de insuficiência renal (Tabela 9.2).

Tabela 9.2
Função Renal
e Graus de Insuficiência Renal (IR)

Normal	CC > 80 ml/min (Cs < 1,5 mg%)
IR leve	CC = 50-80 ml/min (Cs = 1,5-1,9 mg%)
IR moderada	CC = 10-50 ml/min (Cs = 2-6,4 mg%)
IR grave	CC < 10 ml.min (Cs > 6,4 mg%)

CC = *clearance* de creatinina
Cs = creatinina sanguínea

A maneira ideal de se utilizar antibióticos em pacientes com insuficiência renal é dosar regularmente os níveis sanguíneos da droga e administrá-la quando seu nível sérico estiver abaixo da concentração terapêutica. Este método é, porém, impraticável na maioria dos centros médicos, devido à sofisticação da técnica e ao alto custo do procedimento. Em termos práticos, o uso de antibióticos nestes pacientes é feito fracionando-se as doses habituais em intervalos de tempo maiores do que o normal, ou reduzindo-se as doses e mantendo-se os intervalos habituais, sendo possível, ainda, associarem-se os dois métodos. Qualquer que seja o método de ajuste, a primeira dose do antimicrobiano deve ser igual à dose recomendada normalmente, ajustando-se as doses seguintes.

A utilização de fórmulas e tabelas para o cálculo da filtração glomerular e o ajuste de doses e intervalos para a administração de antimicrobianos permitem apenas uma estimativa, apresentando certa margem de erro. Isto porque a função renal, principalmente na insuficiência renal aguda, comporta-se com uma dinâmica flutuante, variando dia a dia. Além disso, a obesidade, o estado do funcionamento hepático e a administração de outros medicamentos podem afetar o nível sérico das drogas. Deve-se, também, considerar se o paciente está submetido a processos dialíticos, tendo em vista que a diálise pode ou não retirar a droga administrada, havendo diferença, ainda, se o processo é o da hemodiálise ou o da diálise peritoneal.

A administração de antimicrobianos no paciente com função renal alterada é ajustada com base em fórmulas ou tabelas próprias para cada antibiótico, variando este ajuste de acordo com o grau de insuficiência renal. Em termos práticos, existem tabelas que informam se é necessário ou não o ajustamento de administração da droga e que facilitam este ajustamento, tanto de acordo com a redução da dose como pelo alongamento do intervalo. Entretanto, em relação aos aminoglicosídeos, vários autores sugerem que o ajuste da dose se faça por cálculos individuais.

Na Tabela 9.3, apresentamos os antibióticos e quimioterápicos mais usuais, diferenciados pela necessidade ou não de ajuste na administração no doente renal. Na Tabela 9.4, os antimicrobianos são apresentados de acordo com suas características de uso na insuficiência renal, expressando, ainda, o efeito da diálise na retirada da droga e observações pertinentes a cada antibiótico. Deve-se enfatizar que os parâmetros apontados na Tabela 9.4 pressupõem que o paciente apresenta relativa normalidade da função hepática, devendo ser adaptados a cada caso, individualmente, na vigência de outros fatores que possam influenciar a farmacocinética e a toxicidade dos antimicrobianos.

USO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM HEPATOPATIA GRAVE

O fígado desempenha papel fundamental na maioria dos processos metabólicos, exercendo função na transformação e excreção de inúmeras drogas. No interior do hepatócito, situa-se o retículo endoplasmático ou microssomo celular, no qual se realiza a síntese de alguns esteroides e a conjugação da bilirrubina e de outras substâncias. No retículo endoplasmático localizam-se as principais enzimas responsáveis pela detoxicação de medicamentos, como a citocromo C redutase, o sistema do citocromo P450, constituído por várias isoenzimas, acetilases, transferases e outras.

Tabela 9.3
Características dos Antimicrobianos de Acordo com a Necessidade de Ajustes na Administração em Pacientes com Insuficiência Renal (IR)

Antimicrobianos que Não Necessitam de Ajustes na Administração Qualquer que Seja o Grau de IR	Antimicrobianos que Só Necessitam de Ajuste na Administração na IR Grave (CC < 10 ml/min)	Antimicrobianos que Necessitam de Ajuste na Administração em Vários Graus de IR	Antimicrobianos Contraindicados na IR
Cloranfenicol	Penicilina G	Ampicilina	Tetraciclinas*
Eritromicina	Penicilina V	Amoxicilina	Cidofovir
Roxitromicina	Cefaclor	Carbenicilina	Nitrofurantoína
Espiramicina	Metronidazol	Piperacilina	Pirazinamida
Azitromicina	Isoniazida	Cefalotina	
Oxacilina	Norfloxacino	Cefazolina	
Doxiciclina	Ciprofloxacino	Cefoxitina	
Rifampicina	Clindamicina	Cefalexina	
Cetoconazol	Lincomicina	Cefadroxil	
Itraconazol	Pentamidina	Cefuroxima	
Moxifloxacino	Linezolida	Cefotaxima	
Etionamida	Etambutol	Ceftazidima	
Ceftriaxona		Cefixima	
Anfotericina B		Aztreonam	
Pirimetamina		Imipeném	
Clofazimina		Meropeném	
Zidovudina		Ertapeném	
Nevirapina		Fosfomicina	
Efavirenz		Tianfenicol	
Delavirdina		Claritromicina	
Indinavir		Estreptomicina	
Nelfinavir		Gentamicina	
Ritonavir		Netilmicina	
Lopinavir		Amicacina	
Abacavir		Tobramicina	
Amprenavir		Colistina	
Saquinavir		Vancomicina	
Pefloxacino		Teicoplanina	
Mefloquina		Ofloxacino	
		Levofloxacino	
		Gatifloxacino	
		Lomefloxacino	
		Sulfadiazina	
		Sulfametoxazol	
		Flucitosina	
		Fluconazol	
		Quinino	
		Aciclovir	
		Ganciclovir	
		Estavudina	
		Didanosina	
		Lamivudina	
		Zalcitabina	

*Com exceção da doxiciclina. CC = *clearance* da creatinina.

Tabela 9.4
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Penicilinas G	0,5	60	4	I D	4 100	4-6 75-100	8-12 25-50	H – sim (50%) P – não DPCA – 5 milhões U 12/12 h	Dose máxima no paciente anúrico de 4 a 6 milhões U/dia. Administrar dose suplementar de 1,0 a 1,5 milhão U após hemodiálise em adulto
Penicilina V	1	80	6	I	6	6-8	6-8	H – sim (50%) P – não DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar de 250 mg após hemodiálise em adulto
Oxacilina	0,5	92	4-6	I	4-6	4-6	4-6	H – não P – não DPCA – não precisa dose extra	No paciente anúrico recomendável não usar a dose máxima
Ampicilina	1	20	6	I	6	6-8	8-12	H – sim (40%) P – não DPCA – não precisa dose extra	Administrar dose suplementar de 0,5 g após hemodiálise
Amoxicilina	1,5	20	6-8	I	8	8-12	16-24	H – sim (40%) P – não DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar de 0,25 g após hemodiálise
Carbenicilina	0,5	50	4	1	4-6	6-8	12-24	H – sim (50%) P – sim (20%) DPCA – 1 g 12/12 h	Administrar dose suplementar de 2 g após hemodiálise. Paciente anúrico sob diálise peritoneal, adulto, deve receber 2 g de 6/6 horas

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Piperacilina	1,5	40	4-6	I	4-6	6-8	8-12	H– sim (70%) P – não DPCA – 0,5 g 12/12 h	Administrar dose suplementar de 1 a 2 g após hemodiálise
Ticarcilina	1,2	50	4	I	4	8	12	H– sim (70%) P – não DPCA – 1 g 12/12 h	Administrar dose suplementar de 3 g após hemodiálise
Cefalotina	0,5	60	4-6	I	6	6-8	12	H-sim (90%) P-sim (24%) DPCA – 1 g 12/12 h	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise e ¼ após diálise peritoneal
Cefazolina	1,5	86	6-8	I	8	12	24-48	H-sim (25%) P-não DPCA – 0,5 g 12/12 h	Administrar dose suplementar de 0,25 g após hemodiálise
Cefalexina	1	15	6	I	6-8	8-12	12-24	H-sim (50%) P-sim (50%) DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar de 0,25 a 0,5 g após hemodiálise ou diálise peritoneal
Cefaclor	0,75	25	6-8	I D	8 100	8-12 50-100	12-24 33	H-sim (90%) P-não DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Cefadroxil	1,5	20	8-12	I	8-12	12-24	36	H-sim (90%) P-não DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar de 1 g após hemodiálise
Cefuroxima	1,2	33-50	8	I	8	12	24	H-sim (90%) P-sim (90%) DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise e diálise peritoneal
Cefoxitina	0,75	70	6	I	8	8-12	24	H-sim (90%) P-não DPCA – 1 g/dia	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise
Cefotaxima	1	40	6	I	6	6-12	12	H-sim (60%) P-não DPCA – 1 g/dia	Administrar dose suplementar de 1 g após hemodiálise
Ceftriaxona	8	95	12-24	I	12-24	12-24	12-24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	Em pacientes com anúria não ultrapassar a dose de 2 g/dia
Cefixima	3	65	12-24	D	100	75	50	H-sim (90%) P-não DPCA – 200 mg/dia	Administrar dose suplementar igual à dose normal após hemodiálise
Cefpodoxima	2,5	40	12	I	12	24	48	H-sim (> 50%) P – não DPCA – 200 mg/dia	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Cefepima	2	20	8-12	I	8-12	12-24	24-48	H-sim (30%) P-não DPCA – 0,5 g/dia	Administrar dose suplementar de 0,25 g após hemodiálise
Ceftazidima	1,8	17	8-12	I	8-12	12-24	24-48	H-sim (90%) P-sim (60%) DPCA – 0,5 g/dia	Recomendável no paciente em anúria reduzir a dose para 0,5 g cada 48 h Administrar dose suplementar de 1 g e de 0,5 g após hemodiálise e diálise peritoneal, respectivamente
Aztreonam	2	56	8	I D	8-12 100	12-24 50	24-36 25	H-sim (50%) P-não DPCA – 0,5 g/dia	Administrar dose de 0,5 g após hemodiálise
Imipeném	1	20	6	I	6-8	8-12	12-24	H-sim (90%) P-não DPCA – 0,5 g/dia	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise
Meropeném	1	?	8	I	8	12	24	H-sim (90%) P-não DPCA – 0,5 g/dia	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Amicacina	2,5	0	12	I D	12 75-100	24-36 50	36-48 25	H-sim (80%) P-sim (50%) DPCA – 15 a 20 mg/l/dia	Administrar dose suplementar igual à dose normal após hemodiálise e metade da dose normal após diálise peritoneal
Gentamicina	2	30	8-12	I D	8-12 75-100	12-24 50-75	24-48 25-50	H-sim (50%) P-sim (20%) DPCA – 3 mg/l/dia	Administrar dose suplementar igual à metade da dose normal após hemodiálise Adicionar 5 mg por litro do dialisado peritoneal
Tobramicina	2	20	8-12	I D	8-12 75-100	12-24 50-75	24-48 25-50	H-sim (50%) P-sim (20%) DPCA – igual à gentamicina	Igual à gentamicina
Netilmicina	2	20	8-12	I	8-12	12-24	24-48	H-sim (50%) P-sim (20%) DPCA – igual à gentamicina	Igual à gentamicina
Estreptomicina	2,5	35	12	I	24	24-72	72-96	H-sim (20%) P-não DPCA – 30 mg/l/dia	A pequena quantidade retirada por diálise não torna necessário dose suplementar
Polimixina B	3	70	12	I	48	72	25 96-120	H-não P-sim (20%) DPCA – não precisa dose extra	Habitualmente não é necessário dose suplementar na diálise peritoneal

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Vancomicina	4	10	6	I	24-72	72-240	240	H-não P-sim (30%) DPCA – 0,5 g a cada 6 dias	Evitar o uso na IR
Teicoplanina	60	90	24	I	24	48	72	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	Modificação do intervalo a partir da 5ª dose
Rifampicina	5	90	12-24	I	12-24	12-24	12-24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Anfotericina B	24	90	24-48	I	24-48	24-48	24-48	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Cloranfenicol	2,5	50	6	D	6	6	6	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Tianfenicol	2,5	0	6-8	D I	100 8	75 12	50 24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Tetracilinas	–	–	–	–	–	–	–	–	Contra-indicadas, com exceção da doxiciclina

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Doxiciclina	18	90	12-24	I	12-24	12-24	12-24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Eritromicina	1	20-70	6	I	6	6	6	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	Não exceder a dose de 2 g na IR pelo risco de ototoxicidade
Espiramicina	1	30	6	I	6	6	6	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Roxitromicina	12	85	12-24	I	12-24	12-24	12-24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Telitromicina	8	75	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Claritromicina	5	50-70	12	D	100	50	50*	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	*50% da dose administrados a cada 24 horas
Azitromicina	20	50	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA – não presica dose extra	–

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Lincomicina	4	70	6-8	I	8	12	24	H-sim (20%) P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Clindamicina	2,5	90	6-8	I	6-8	6-8	12	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Quinupristina +Dalfopristina	1	60 20	8-12	I	8-12	8-12	8-12	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Linezolida	4,5	31	12	I	12	12	12	H-sim (30%) P-? DPCA-?	–
Sulfadiazina	10	55	6	I	8	12	24	H-sim (50%) P-sim (50%)	Habitualmente, as sulfonamidas são contra-indicadas na IR Só usar se não houver alternativa. Administrar metade da dose normal após hemodiálise ou diálise peritoneal
Sulfametoxazol+ trimetoprima (cotrimoxazol)	10	60	6-12	I	12	18	24-48	H-sim (50%) P-sim (50%) DPCA – 0,8 g/dia em sulfa	Igual à sulfadiazina

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Ciprofloxacino	7,5	25	12	I	12	12	24	H-sim (30%) P-não DPCA – 250 mg 8/8 h	Administrar dose suplementar igual a 25% da normal após hemodiálise
Pefloxacino	13	25	12	I	12	12	12	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Ofloxacino	5-7	10	12	I	24	24*	24**	H-não P-não DPCA – 200 mg/dia	Na IR moderada (*) a dose deve também ser reduzida em 50%; na IR grave (**), para 25% do normal
Lomefloxacino	8	10	24	D	100	50*	50*	H-não P-não DPCA – 200 mg/dia	Pacientes adultos com *clearance* inferior a 30 ml/min(*) recebem dose inicial de 400 mg seguida de 200 mg/dia
Levofloxacino	48	30	24	D	100	50	25	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Moxifloxacino	12	14	48	I	24	24	24	H-? P-? DPCA –?	–

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Gatifloxacino	7	8	20	D	100	100	50	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Norfloxacino	4-8	11	12	I	12	12	24	H– – P– –	Habitualmente contraindicado na IR
Flucitosina	4	0	6	I	6	12-24	24-48	H-sim (50%) P-sim (50%) DPCA – 0,5 g/dia	Habitualmente, a flucitosina é contraindicada na IR Administrar metade da dose normal após diálise
Isoniazida	1-4	0	24	I	24	24	72	H-sim (80%) P-sim (70%) DPCA – 300 mg/dia	Administrar dose suplementar igual à dose normal após diálise
Etionamida	3	0	24	D	100	100	75	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Etambutol	4	0	24	I	24	24-36	48	H-sim P-sim DPCA – 1 g/dia	Administrar dose suplementar igual à dose normal após diálise
Pirazinamida	9	50	24	D	100	50	–	H-sim P-sim	Contraindicada na IR grave devido ao acúmulo e risco de hepatotoxicidade

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Metronidazol	6-14	20	8	I	8	8	8-12	H-sim (50%) P-não DPCA – 250 mg/dia	Administrar dose suplementar igual à metade da dose normal após hemodiálise
Nitrofurantoína	0,3	60	8	–	–	–	–	–	Contraindicada na IR por causar neuropatia sensorial periférica pelo acúmulo de metabólitos
Pirimetamina	48-96	27	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Cloroquina	240	22	24	D	100	100	100	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Quinino	5-16	70	8	I	8	12	24	H-sim P-não DPCA	Administrar dose suplementar igual à normal após hemo-diálise
Aciclovir	3	15	4* 8**	I I	4 8	6-8 12	12 24	H-sim (60%) P-não DPCA – não precisa dose extra	(*) Administração oral; (**) Administração intravenosa. Administrar dose suplementar igual a 75% da dose normal após diálise

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Ganciclovir (IV)	3	1	12	D	50*	50**	20***	H-sim (50%) P-não DPCA –?	(*) Administrar metade da dose normal de 12/12 h. (**) Administrar metade da dose normal a cada 24 h (***) Administrar 20% da dose normal a cada 24 h. Administrar 0,5 g após diálise normal a cada 24 h.
Cidofovir	3	6	15 (dias)	?	?	?	?	H-? P-? DPCA – Contraindicado em pacientes com insuficiência renal	
Atovaquona	70	99	12	–	–	–	–	–	Desconhecida a farmacocinética na IR
Pentamidina	118	?	21	I	24	24	48	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Cetoconazol	6-9	99	24	I	24	24	24	H-não DPCA – não precisa dose extra	–

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Fluconazol	17	99,8	24	I	24	24	24	H-sim (50%) P-não DPCA	Administrar uma dose suplementar igual à dose normal após hemodiálise
Itraconazol	17	99,8	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA – 100 mg/dia	–
Clofazimina	70*	?	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA –?	*Meia-vida de 70 dias
Zidovudina (AZT)	1	10	8-12	I D	8-12 100	12 100	24 50	H-sim P-sim DPCA –	Dosar concentração após diálise
Didanosina (ddI)	1,4	5	12	D	100	75	50-30	H-? DPCA –?	–
Estavudina	1,5	0	12	I	12	24	48	H-? P-? DPCA –?	–
Lamivudina	6	50	12	D	100	50	25	H-? P-? DPCA –?	–

Continua

Tabela 9.4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Nevirapina	25	60	12	D	100	100	100	H-? P-? DPCA –?	–
Efavirenz	45	99	24	D	100	100	100	H-? P-? DPCA –?	–
Delavirdina	6	98	8	D	100	100	100	H-? P-? DPCA –?	–
Saquinavir Indinavir Ritonavir Nelfinavir	Não necessitam ajustes na insuficiência renal							H-? P-? DPCA –?	

Obs.: I – ajuste pelo intervalo de administração das doses, em horas; D – ajuste pela correção da dose, em percentual da dose habitual? – dado não apurado ou necessidade de dosar concentração sanguínea. Estas recomendações estão indicadas no paciente com função hepática normal. DPCA – diálise peritoneal ambulatorial contínua.

Através da ação destas enzimas hepáticas ocorrem, então, os diferentes processos de biotransformação, ou seja, oxidação, redução, hidrólise e conjugação, que modificam a estrutura das moléculas de drogas introduzidas no organismo, alterando sua atividade farmacológica e tornando-as compostos polares, isto é, hidrossolúveis, possibilitando sua eliminação por via renal ou biliar. Habitualmente, substâncias com peso molecular superior a 200 são eliminadas, principalmente, por via biliar, enquanto as com peso molecular inferior a 200 são excretadas predominantemente por via renal.

A relação entre os antimicrobianos e a função hepática pode ser considerada sob dois aspectos: o primeiro diz respeito a alterações no metabolismo ou na excreção dessas substâncias na vigência do mau funcionamento hepático ou das vias biliares; o segundo relaciona-se com o conhecimento de lesões e alterações das funções hepáticas e biliares causadas pelos antibióticos. Neste capítulo, trataremos somente do primeiro desses aspectos. As alterações hepáticas causadas pelos antimicrobianos foram discutidas no capítulo sobre efeitos colaterais dos antibióticos.

Alguns antibióticos, metabolizados ou não, passam do fígado diretamente para o duodeno juntamente com a bile. Esta excreção biliar pode representar a principal via de eliminação da droga, como acontece com as rifamicinas, os macrolídeos (exceto a claritromicina) e as lincosamidas, ou ser uma via alternativa, como acontece com a ampicilina e as sulfonamidas. Os antibióticos eliminados por via biliar podem sofrer concentração na vesícula biliar, atingindo níveis na bile maiores do que no sangue. Entretanto, se houver obstrução do canal cístico ou do ducto biliar comum, a droga deixa de se concentrar na bile.

Os pacientes com distúrbios da função hepática ou no fluxo biliar podem apresentar modificações na concentração ativa dos antibióticos no organismo, ou alterações no metabolismo e excreção de algumas destas substâncias. Além disso, o uso de antimicrobianos potencialmente hepatotóxicos pode agravar o grau de insuficiência hepática apresentada pelo enfermo.

A maior dificuldade no emprego de antimicrobianos nos pacientes com hepatopatias graves é a possibilidade do acúmulo e prolongamento da meia-vida sérica de medicamentos não metabolizados, com o resultante aumento de sua toxicidade. Nestas circunstâncias, é necessário estabelecer ajustes na dose ou no esquema de administração destes medicamentos. Consideram-se pacientes com hepatopatia grave aqueles com hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose descompensada, câncer do fígado e com descompensação hepática por hemorragia digestiva. Na Tabela 9.5, apresentamos a relação dos antimicrobianos que não são metabolizados ou cuja metabolização é mínima no fígado e, portanto, podem ser livremente utilizados em pacientes hepatopatas, bem como os metabolizados no fígado que podem necessitar ajustes em sua administração nestes pacientes.

Em princípio, não há restrição ao uso de penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas e monobactâmicos nos pacientes com hepatopatia grave. Estas classes de antibióticos são excretadas principalmente por via renal, em sua maior parte inalterada, sem sofrerem metabolização. A pequena quantidade destas drogas eliminada por via biliar, por um mecanismo ativo de secreção do hepatócito, não tem repercussão no hepatopata, que tem aumentada a eliminação das substâncias pelo rim. Em pacientes com função renal normal, as penicilinas e outros beta-lactâmicos são, rapidamente, eliminados junto com a urina. Este fato permite que nos doentes com insuficiência hepática, nos quais a metabolização parcial destes antibióticos e sua excreção biliar podem estar comprometidas, as drogas não sofram acúmulo.

Das cefalosporinas em uso no Brasil, somente a ceftriaxona é eliminada sob forma ativa em cerca de 40% por secreção biliar. Contudo, considerando a baixa toxicidade desse antibiótico e sua maior excreção renal nos pacientes com hepatopatia grave, não há restrições ou necessidade de ajuste de sua administração nestes enfermos. Entretanto, a ceftriaxona pode-se depositar nas vias biliares, originando um sedimento ou concreções de ceftriaxona cálcica, eventualmente provocando quadro clínico de cólica biliar. Por tal motivo, prefere-se não utilizá-la em recém-nascidos e lactentes.

Os inibidores de beta-lactamase, ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam são metabolizados no fígado em proporção variável e eliminados por via renal, não sendo necessárias alterações em sua administração no hepatopata devido à baixa toxicidade.

Tabela 9.5
Antimicrobianos e Metabolismo Hepático

Antimicrobianos não ou pouco metabolizados no fígado	Antimicrobianos metabolizados no fígado – não necessitam ajustes no hepatopata	Antimicrobianos metabolizados no fígado – necessitam ajustes no hepatopata	Antimicrobianos contraindicados no hepatopata
Penicilina G	Oxacilina	Rifabutina	Tetraciclinas (exceto doxiciclina)
Penicilina V	Cefalotina	Eritromicina	Sulfonamidas
Ampicilina	Cefotaxima	Espiramicina	Griseofulvina
Amoxicilina	Ceftriaxona	Lincomicina	Rifampicina
Ticarcilina	Claritromicina	Clindamicina	Isoniazida
Piperacilina	Moxifloxacino	Cloranfenicol	Pirazinamida
Cefazolina	Levofloxacino	Tetraciclinas	
Cefradina	Aztreonam	Ivermectina	
Cefalexina	Roxitromicina	Quinupristina/ dalfopristina	
Cefadroxil	Azitromicina	Etionamida	
Cefaclor	Telitromicina	Pefloxacino	
Cefprozila		Itraconazol	
Cefuroxima		Cetoconazol	
Cefoxitina			
Ceftazidima			
Cefixima			
Cefpodoxima			
Cefetamet			
Cefepima			
Imipenem			
Meropeném			
Estreptomicina			
Gentamicina			
Tobramicina			
Netilmicina			
Amicacina			
Polimixina B			
Colistina			
Vancomicina			
Teicoplanina			
Doxiciclina			
Tianfenicol			
Ofloxacino			
Ciprofloxacino			
Lomefloxacino			
Etambutol			
Flucitosina			
Fluconazol			

Os aminoglicosídeos, as polimixinas e a fosfomicina não sofrem metabolização hepática, não são hepatotóxicos e são eliminados como substância ativa natural quase totalmente por via renal. Dessa maneira, podem ser utilizados sem restrições em pacientes com insuficiência hepática.

A vancomicina e a teicoplanina não são metabolizadas no organismo, eliminando-se por via renal como substância natural, ativa. Não se concentram na bile e também não têm-se mostrado hepatotóxicas. Entretanto, Brown e col. verificaram, em pacientes com neoplasias com função hepática alterada, que a meia-

vida sanguínea da vancomicina é prolongada. Desconhece-se o mecanismo que justifica esse achado, especulando-se que possa estar relacionado com a diminuição na concentração de albumina sérica, tendo em vista que a vancomicina se liga às proteínas do plasma em 55%. Aqueles autores recomendam que, em pacientes com insuficiência hepática grave, a administração da vancomicina seja ajustada através da monitorização da sua concentração no sangue. Este ajuste é recomendado devido ao possível acúmulo da droga, com a potencialização de seus efeitos oto e nefrotóxicos. Em relação à teicoplanina, faltam estudos específicos sobre o tema.

As quinolonas de ação sistêmica sofrem metabolização no fígado através de oxidação, sulfoconjugação e conjugação com o ácido glicurônico. As drogas ativas e seus metabólitos são eliminados por via urinária e biliar, sendo também segregados ativamente pelo epitélio intestinal e eliminados pelas fezes. O percentual de eliminação como droga ativa e a quantidade eliminada pelas diferentes vias são variáveis, de acordo com o tipo de medicamento utilizado. Assim, o ciprofloxacino é eliminado por via urinária em 55% como droga ativa inalterada. Menos de 1% de uma dose desta quinolona administrada por via IV elimina-se pela bile como droga ativa. Entretanto, concentra-se na bile, atingindo níveis dez vezes maiores que a do sangue. Com exceção do pefloxacino (não mais comercializado no Brasil), estima-se que não há necessidade de modificações na administração das fluoroquinolonas nos pacientes com insuficiência hepática moderada. Nos hepatopatas graves, com ascite e icterícia, são necessários estudos sobre a farmacocinética e a segurança de uso dessas drogas. No entanto, têm sido utilizadas sem sofrer restrições nesses enfermos, desde que sua eliminação renal esteja normal.

As tetraciclinas são metabolizadas na célula hepática e, em seguida, eliminadas com a bile para o intestino, onde são parcialmente reabsorvidas e eliminadas por via renal por filtração glomerular. Em termos gerais, 60% da droga administrada são recuperados na urina e 40% nas fezes. Todas as tetraciclinas concentram-se na bile, atingindo níveis biliares cinco a dez vezes superiores aos do plasma. Fazem exceção a este metabolismo a minociclina, que é pouco eliminada na urina (somente cerca de 10% da droga ativa), devido à sua elevada eliminação biliar, e a doxiciclina, cuja eliminação se faz em 90% pelas fezes, sob forma inativa como um produto quelatado, através de excreção pelo intestino grosso. Em pacientes com hepatopatias e redução no fluxo biliar, as tetraciclinas deixam de concentrar-se na bile e, com a provável exceção da doxiciclina, aumentam sua concentração sanguínea e têm sua meia-vida prolongada. Por tais motivos, e devido à sua toxicidade para o fígado, as tetraciclinas são contraindicadas em hepatopatas.

O cloranfenicol é metabolizado no fígado, sofrendo inativação após conjugação, principalmente com o ácido glicurônico, através da ação da glicuroniltransferase hepática. Os conjugados inativos e a parte não-metabolizada são excretados pelos rins. O cloranfenicol não é tóxico para o fígado. Mesmo em pacientes com hepatite viral aguda, o seu uso não agrava o quadro. Os raros casos de icterícia referidos com o uso deste antibiótico provavelmente são decorrentes de hipersensibilidade individual à droga. Entretanto, em pacientes com hepatopatias graves, a concentração sanguínea do antibiótico biologicamente ativo e sua meia-vida aumentam, devido à diminuição de sua metabolização. Este fato ocorre mesmo em pessoas com funcionamento renal normal, mas é mais notável em indivíduos apresentando, ao mesmo tempo, insuficiência hepática e renal. Em razão da diminuição da capacidade de conjugação da droga e elevação dos níveis séricos de cloranfenicol circulantes, os pacientes com hepatopatias graves apresentam maior risco de depressão medular, devido à toxicidade hematológica deste antibiótico, se utilizado em doses altas e por tempo prolongado. Assim sendo, o cloranfenicol deve ser administrado em doses menores e por tempo limitado em pacientes com doença hepática. É sugerido que, em tais pacientes, seja utilizado na dose de 30 mg/kg/dia (500 mg de 6/6 h em adultos), por um tempo limitado, se possível não mais que 10 a 14 dias. Nas crianças recém-nascidas, principalmente nos sete primeiros dias de vida e as prematuras, a imaturidade da função metabólica e da função excretora renal condicionam a retenção de níveis elevados do

cloranfenicol, causando nestas crianças uma intoxicação grave conhecida como síndrome do bebê cinzento, descrita no capítulo sobre efeitos colaterais dos antibióticos. Devido ao risco desta intoxicação, o cloranfenicol deve ser evitado em recém-nascidos ou, se absolutamente necessário, utilizado na dose de 25 mg/kg/dia, recomendando-se a monitorização da concentração sanguínea da droga.

As considerações apresentadas sobre a inter-relação entre o cloranfenicol e o fígado não se aplicam ao tianfenicol. Este antibiótico é pouco metabolizado, eliminando-se sob forma ativa pela urina. A droga não é hepatotóxica e pode ser prescrita a pacientes com insuficiência hepática. Há relatos de sua administração em recém-nascidos, sem apresentar os inconvenientes tóxicos do cloranfenicol.

A eritromicina e a espiramicina são metabolizadas parcialmente no fígado e eliminadas por via biliar como drogas ativas e produtos metabólicos. Somente 2% a 5% são excretados por via urinária como drogas ativas. Dessa maneira, nos pacientes com insuficiência hepática, esses antibióticos devem ser evitados, considerando que ocorre redução em seu metabolismo e acúmulo das drogas ativas, podendo sobrevir efeitos tóxicos, principalmente a surdez. Se for necessária a administração desses macrolídeos no doente com hepatopatia moderada ou grave, é sugerido que a dose seja diminuída em 30% a 50%. Com a roxitromicina, embora ocorra um aumento da meia-vida sérica em hepatopatas, habitualmente não se indicam modificações na dose. Também com a azitromicina, em pacientes com hepatopatia moderada e grave, tem sido observado um prolongamento discreto da meia-vida sérica; porém só estão indicados ajustes na dose em pacientes nos quais coexistem doenças hepática e renal. Em relação à claritromicina, foi verificado que, no paciente com insuficiência hepática grave, ocorre diminuição do seu metabolismo, o que é contrabalançado por um aumento de sua eliminação por via renal. Assim, mesmo em enfermos com insuficiência hepática moderada ou grave, não há a necessidade de ajustes na dose, desde que a função renal esteja íntegra.

Por fim, deve-se lembrar que a eritromicina e outros macrolídeos são substâncias inibidoras de enzimas microssomais, em particular inibindo a oxidação hepática, podendo diminuir o metabolismo de outras substâncias e causar o seu acúmulo tóxico, como descrito com carbamazepina, teofilina, terfenadin digital e varfarina.

A lincomicina e a clindamicina são metabolizadas no fígado e eliminadas principalmente pela bile. Em pacientes com doença hepática grave ou moderada, estes antibióticos sofrem retenção no organismo, elevando-se sua concentração sérica e aumentando a meia-vida. Não está estabelecido se a administração das lincosamidas em paciente com doença hepática se acompanha de agravamento da lesão hepática ou de outros distúrbios. Há relatos de elevação de transaminases, fosfatase alcalina e da bilirrubina total com o emprego da clindamicina, sugerindo que concentrações elevadas mantidas desta droga possam ser hepatotóxicas. Então, até que surjam novas informações, é prudente evitar o uso desses antibióticos em pacientes com insuficiência hepática. Se for necessário seu emprego, é recomendável uma redução, não perfeitamente estabelecida, na dose.

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico que se deposita no organismo, ligada aos esteróis das membranas celulares. O fígado é um de seus órgãos de depósito, mas não é habitualmente lesado pela droga nas concentrações em que é utilizada. Os relatos iniciais sobre uma possível hepatotoxicidade desta droga não se confirmaram. Dessa maneira, não há restrições ao seu uso em pacientes com hepatopatias.

Já a griseofulvina interfere com o funcionamento enzimático do fígado, aumentando a atividade microssomal. Com isso, o metabolismo de várias substâncias administradas concomitantemente é acelerado, como ocorre com o fenobarbital ou os derivados cumaríncos, reduzindo-se sua eficácia. A griseofulvina interfere no metabolismo das porfirinas. Em animais de experimentação, provoca depósito de protoporfirinas no fígado e cirrose. Devido à sua potencial hepatotoxicidade, é recomendável não utilizar a griseofulvina em pacientes com doença hepática grave.

As rifamicinas são metabolizadas no fígado e excretadas principalmente por via biliar; pequena quantidade é eliminada pela urina, sob a forma de metabólitos. A rifampicina sofre desacetilação por ação da enzima citocromo P450, formando a desacetilrifampicina. Este metabólito mantém as propriedades antimicrobianas da droga primitiva, mas não é reabsorvido pelo intestino após sua excreção biliar. Cerca de dois terços de uma dose de rifampicina são eliminados pela bile como produto natural e seu metabólito, desacetilado. A rifampicina e outras rifamicinas constituem um dos mais potentes agentes indutores de enzimas microssômicas, promovendo a metabolização e reduzindo a meia-vida de numerosas substâncias. Além das próprias rifamicinas, este efeito é observado com esteroides (prednisona, noretisterona), hipoglicemiantes orais do grupo das sulfonilureias (tolbutamida, clorpropamida e outros), digitoxina e anticoagulantes cumarínicos (varfarina). Devido a esta propriedade, nos pacientes em uso de rifampicina, ocorre menor eficácia daqueles medicamentos.

Nos pacientes com doença hepática grave ou moderada, ocorre diminuição da metabolização da rifampicina, passando o antibiótico em maior quantidade para o intestino como droga natural, a qual será reabsorvida, aumentando o seu nível sanguíneo. Concomitantemente, há aumento da sua meia-vida sérica. Com isso, eleva-se a bilirrubina do soro devido à maior competição no mecanismo de excreção biliar, além de aumentar o risco de toxicidade hepática e para outros órgãos. Desta maneira, nos pacientes com doença hepática grave, é prudente evitar o uso da rifampicina.

Nos pacientes com tuberculose, as III Diretrizes para a Tuberculose, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia recomendam o emprego do esquema terapêutico básico, com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, quando as transaminases séricas estiverem até duas vezes o normal, devendo ser mantida a observação semanal do paciente por um mês. Caso as transaminases se mantenham inalteradas, o esquema básico do tratamento da tuberculose deve ser mantido por seis meses. Nos pacientes com quadros clínicos de doença hepática ou níveis de transaminases superiores a três vezes o normal é recomendado o emprego de estreptomicina, etambutol e ofloxacino ou levofloxacino, podendo ser acrescentada a isoniazida nos pacientes com melhora clínico-laboratorial da hepatopatia. No item sobre a rifampicina do capítulo sobre rifamicinas (Capítulo 16), são apresentados os esquemas de terapêutica da tuberculose, incluindo o regime alternativo no paciente com hepatopatia grave.

A isoniazida é metabolizada no fígado, sendo eliminada pela urina na maior parte como um metabólito acetilado inativo. A isoniazida é uma droga hepatotóxica. As consequências clínicas deste efeito adverso são mais frequentes em pessoas com idade acima de 50 anos e em indivíduos com alterações hepáticas prévias (cirrose). É, ainda, controvertido se a hepatotoxicidade da isoniazida é maior em alcoólatras. Desta maneira, por medida de precaução, a fim de se evitar seus efeitos neuro e hepatotóxicos, a isoniazida não deve ser usada em pacientes com insuficiência hepática grave (ver Capítulo 15, sobre rifamicinas, para a terapêutica da tuberculose no hepatopata grave).

A pirazinamida é também metabolizada no fígado, passando a ácido pirazinoico e ácido hidroxipirazinoico, que são eliminados pelo rim. Este quimioterápico é hepatotóxico, situando-se a concentração tóxica próxima à concentração terapêutica. Nos indivíduos com insuficiência hepática, a pirazinamida não é metabolizada normalmente, aumentando o risco de agravamento da insuficiência hepática e ocorrência de necrose hepática. Por isso, a pirazinamida não deve ser utilizada em pacientes com hepatopatias (ver Capítulo 15, sobre rifamicinas, para a terapêutica da tuberculose no hepatopata grave).

O etambutol é metabolizado no fígado em 20% da dose absorvida, eliminando-se por via urinária, 50% como droga ativa, e 10% como metabólitos. Cerca de 25% deste quimioterápico são eliminados por via biliar sem sofrer alteração metabólica. O etambutol é uma droga que não apresenta restrições de uso em doentes com hepatopatias, desde que a via renal esteja normal.

As sulfonamidas e a trimetoprima são metabolizadas em grande parte no fígado, eliminando-se por via renal sob a forma livre e

de metabólitos. Somente a forma livre exerce ação antimicrobiana. Uma quantidade mínima destes compostos é eliminada pela bile. Cerca de 70% da sulfa circulante estão ligados às proteínas do sangue, podendo competir com a ligação proteica da bilirrubina plasmática. Em geral, este tipo de competição não causa hiperbilirrubinemia. Entretanto, em recém-nascidos, o uso de derivados sulfamídicos pode ocasionar aumento da bilirrubina livre, não-conjugada, para o plasma. Devido à lipossolubilidade desta bilirrubina, ocorre sua concentração em tecidos ricos em lipídios, como o sistema nervoso central, podendo surgir o grave quadro de intoxicação conhecido como *Kernicterus*. O risco desta intoxicação no recém-nascido em uso das sulfas é também resultante da maior quantidade de sulfonamida livre, não-metabolizada, circulante, devido à imaturidade do sistema enzimático da acetiltransferase. As sulfonamidas são drogas hepatotóxicas. Considerando sua elevada metabolização no fígado e risco do aumento das reações tóxicas em indivíduos com insuficiência hepática, é recomendável evitar o seu uso em presença de hepatopatia.

A maior parte do metronidazol administrado é metabolizada no fígado por oxidação e conjugação com o ácido glicurônico e radical sulfato. O metronidazol inalterado e seus metabólitos são eliminados pela urina e pela bile, podendo o metronidazol não-transformado ser reabsorvido no intestino. O metronidazol não é hepatotóxico. Entretanto, por ser altamente metabolizado no fígado, sofre redução nesta metabolização nos pacientes com insuficiência hepática, acumulando-se como droga ativa, natural, e podendo causar manifestações neurológicas ou hematológicas, principalmente se houver insuficiência renal concomitantemente. Por isso, em pacientes com hepatopatias graves, mesmo com os rins em normalidade funcional, o metronidazol deve ser evitado. Se for necessária sua utilização, deve ter sua dosagem ajustada, preferencialmente através da monitorização dos níveis sanguíneos. Caso não seja possível esta dosagem dos níveis séricos, a dose deve ser reduzida em 50%.

A flucitosina é eliminada por via renal, praticamente, sem sofrer metabolização. Pequena parte é convertida a 5-fluorouracil, o que pode explicar seus efeitos tóxicos para o fígado e medula óssea, observados ocasionalmente. Não existem dados disponíveis a respeito de recomendações de uso de flucitosina em pacientes com hepatopatias. Entretanto, considerando sua potencial ação lesiva para o fígado, sua administração em doentes com insuficiência hepática deve ser realizada com precauções e com acompanhamento da função hepática.

O cetoconazol é metabolizado no fígado, sendo excretado como droga inativa, principalmente pela bile e em pequena quantidade pela urina. Este composto antifúngico tem ação inibitória sobre enzimas microssomais, em especial a citocromo P450, e pode inibir a síntese de esteroides em gônadas e adrenais. Tem ação hepatotóxica. A redução da dose em paciente com insuficiência hepática é recomendável, mas não existem parâmetros estabelecidos para o ajuste do emprego do cetoconazol nesta situação clínica.

O itraconazol é, também, intensamente metabolizado no fígado, sendo eliminado pela urina e pela bile como produtos inativos. Contudo, ao contrário do cetoconazol, sua ação inibitória sobre a citocromo P450 de seres humanos é mínima, não alterando o funcionamento hepático, nem causando distúrbios hormonais dos pacientes em tratamento. São raros os relatos de alterações hepáticas com o uso deste azol. Os estudos existentes sugerem que o itraconazol pode ser administrado em indivíduos com insuficiência hepática, sem necessidade de ajustes de dose.

O fluconazol é um triazol que, diferentemente do itraconazol, sofre mínima metabolização hepática, eliminando-se na urina em 80% como droga ativa natural. Não altera o metabolismo hormonal e raramente provoca elevação de enzimas hepáticas. Considerando suas características farmacológicas, o fluconazol pode ser empregado em pacientes com hepatopatias, sem haver a necessidade de ajustes na dose administrada.

O aciclovir administrado por via intravenosa é eliminado em maior parte, cerca de 80%, por via renal como droga ativa natural. Cerca de 15% são eliminados sob a forma de dois metabólitos inativos. Administrado por

via oral, somente 15% a 30% da dose do aciclovir são absorvidos, perdendo-se pelas fezes a maior parte. A porção absorvida é eliminada pelos rins de modo semelhante à administração IV. Considerando a pequena metabolização e sua ampla eliminação renal, nos pacientes com insuficiência hepática o aciclovir pode ser administrado nas doses habituais.

O ganciclovir é um nucleosídeo análogo do aciclovir, administrado por via intravenosa e via oral. Praticamente não sofre metabolização no organismo humano, eliminando-se em 99% como droga inalterada pelos rins. Considerando esta eliminação e a ausência de hepatotoxicidade, o ganciclovir pode ser prescrito em pacientes com hepatopatias nas doses normais.

A pentamidina, após administração IV, distribui-se pelos tecidos orgânicos, acumulando-se em vários órgãos, particularmente rins, fígado, baço, pulmões e cérebro. Somente 15% a 20% da dose administrada eliminam-se pela urina em 24 horas. Por ser uma substância organodepositária, a pentamidina pode ser administrada em pacientes com insuficiência hepática sem sofrer acúmulo tóxico.

A zidovudina (AZT) sofre metabolização hepática, sendo conjugada com ácido glicurônico e eliminada em 60% da dose por via renal como um metabólito glicuronídeo. Somente 15% a 25% eliminam-se como droga ativa, inalterada, pelos rins. Devido à sua metabolização hepática, a zidovudina mantém-se em circulação por tempo mais prolongado em pacientes com insuficiência hepática, aumentando o risco de seus efeitos tóxicos. Entretanto, não são precisos os parâmetros para orientar a dose da zidovudina nestes enfermos, devendo-se considerar a redução de 50% na dose em pacientes com insuficiência hepática.

Também a didanosina (ddI) sofre grande metabolização hepática, eliminando-se pelo rim em cerca de 50% como metabólitos. Provavelmente, pacientes com insuficiência hepática apresentam maior risco de toxicidade pela droga, se for mantida a sua administração habitual. Não são disponíveis recomendações para o ajuste da dose em hepatopatas; contudo, deve ser considerada uma redução empírica (25%-50% redução) da dose em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave.

Da mesma maneira, a estavudina (d4T) e o abacavir (ABC) são metabolizados no fígado, sendo esperado que sofram modificações em sua farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática. Contudo, dados iniciais com uma dose da estavudina em hepatopatas graves não mostraram alteração plasmática significativa da droga. Por ora, o emprego da estavudina não requer modificações na dose ou no intervalo de administração nestes doentes, que devem ser atentamente acompanhados para se observar sintomatologia de alguma toxicidade.

A lamivudina (3TC) praticamente não sofre metabolização hepática, eliminando-se pelos rins em maior parte (acima de 70%) como droga ativa, inalterada. O metabolismo hepático mínimo e a ausência de efeitos adversos para o fígado sugerem que a 3TC seja droga mais segura em pacientes com hepatopatias.

O efavirenz e a nevirapina são extensamente metabolizados no fígado, sendo de esperar a elevação de sua concentração sanguínea e prolongamento do tempo de circulação em pacientes hepatopatas. Contudo, não se conhece adequadamente sua farmacocinética nestes enfermos. Por tal motivo, estas drogas devem ser evitadas. Se necessário o seu uso nestes doentes, devem se utilizadas com cautela, com redução da dose realizada de modo empírico, conforme a gravidade da alteração do fígado e a presença de outros fatores que agravem a insuficiência hepática e com rígido acompanhamento para detectar sinais de intoxicação.

Os inibidores da protease do HIV (saquinavir, nelfinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir) são metabolizados no sistema enzimático do fígado, sendo eliminados, em grande parte, sob a forma de metabólitos. Em pacientes com insuficiência hepática, ocorre redução de seu metabolismo, elevação de sua concentração sanguínea e aumento de sua meia-vida, mas não se conhece adequadamente sua farmacocinética nestes pacientes. Para estes inibidores de protease, é recomendada a redução empírica da dose diária, considerando-se a gravidade da insuficiência hepática, a gravidade da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, o emprego de outras drogas que alteram o metabolismo hepático, o uso de medicamentos hepatotóxicos e outros fatores.

USO DE ANTIMICROBIANOS NO PACIENTE IDOSO

Com o envelhecimento, as funções de diferentes órgãos sofrem modificações regressivas, alterando a resposta às agressões orgânicas e à atividade de substâncias medicamentosas. Nos países desenvolvidos, considera-se o envelhecimento como um processo que ocorre após os 65 anos, enquanto nas regiões subdesenvolvidas seu início se dá aos 60 anos.

Dentre as diversas alterações biológicas que ocorrem no indivíduo idoso, algumas têm particular importância no que se relaciona à agressão infecciosa e à terapêutica antimicrobiana. Assim, deve-se considerar que, com o envelhecimento:

a) Há uma progressiva perda de células nervosas, que pode chegar a 100 g do cérebro do homem de 75 a 80 anos. Este fato pode predispor à neurotoxicidade de antimicrobianos.

b) A audição se reduz em torno de 50% a 60% nas pessoas com mais de 70 anos. Sendo assim, a mínima ação de drogas ototóxicas pode causar grande repercussão na reserva auditiva do enfermo.

c) A capacidade respiratória do indivíduo de 70 anos reduz-se em cerca de 50%, comparativamente à de uma pessoa jovem. Por este motivo, a infecção pulmonar no indivíduo idoso deve ser sempre considerada um processo grave, ainda que não seja extensa.

d) O débito cardíaco diminui cerca de 1% ao ano após os 30 anos, e a resposta cardíaca às necessidades da demanda de oxigênio durante uma agressão orgânica pode não ser adequada no idoso.

e) Alterações vasculares por arteriosclerose associadas à insuficiência cardiocirculatória conduzem à deficiente oxigenação tissular, dificultando o processo de cicatrização e resposta imunológica e agravando processos subjacentes (p. ex., diabetes).

f) O fluxo sanguíneo intestinal apresenta-se diminuído, o que pode retardar e diminuir a absorção de substâncias medicamentosas.

g) O metabolismo hepático se reduz, com diminuição das enzimas microssomais, o que pode interferir na metabolização dos antibióticos macrolídeos, lincosamidas, cloranfenicol e rifampicina. Na prática, é observado um aumento da toxicidade hepática da isoniazida, que pode chegar a 2,3% em pacientes com mais de 50 anos, enquanto ocorre em 0,3% em pessoas entre 20 e 34 anos e é virtualmente ausente abaixo dos 20 anos.

h) A capacidade de filtração renal se reduz em cerca de 50% aos 70 anos. Desta maneira, a agressão renal direta por microrganismos ou por isquemia ou por drogas nefrotóxicas tem maior repercussão sobre a fisiologia renal e assume maior gravidade nos indivíduos idosos. Além disso, a excreção de substâncias pelo rim pode encontrar-se prejudicada, ocorrendo seu acúmulo e as consequências deste fato.

i) Alterações tróficas na pele e no tecido celular subcutâneo podem retardar o processo de cicatrização de lesões cutâneas.

j) Ocorre uma deficiência imunológica, principalmente com redução da imunidade celular, devido à diminuição do número e função dos linfócitos T. Ao mesmo tempo, é possível que haja deficiência na função de neutrófilos e alteração nas barreiras mucosas, facilitando a aderência bacteriana. Estes fatores predispõem à maior fragilidade às infecções no idoso e menor eficiência dos mecanismos naturais da defesa.

Por fim, ao se tratar do paciente idoso infectado, deve-se considerar que, muitas vezes, estes enfermos apresentam outras doenças que podem influenciar na ação farmacológica dos antimicrobianos. Além disso, podem estar em uso de outros medicamentos, cuja interação com os antimicrobianos provoca efeitos prejudiciais ao paciente e complica a administração dos medicamentos. Estes fatos exigem do médico muita ponderação na prescrição de drogas ao pacientes idoso, devendo-se procurar prescrever o mínimo de drogas facilitando a aderência ao tratamento. As considerações descritas a seguir são pertinentes sobre o uso de antimicrobianos no idoso.

Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenemas, Anfotericina B

Estes antibióticos têm baixa toxicidade e, no idoso com função renal adequada, não oferecem dificuldade de seu emprego. Somente a penicilina G cristalina potássica pode apresentar algum risco, considerando que cada um

milhão de unidades contêm 1,6 mEq de potássio, trazendo o risco de hiperpotassemia e arritmias, se a função renal for deficiente ou na utilização de elevadas doses da droga.

A ampicilina e a amoxicilina, por via oral, podem interferir com o metabolismo da vitamina K. Em pacientes recebendo anticoagulantes do tipo cumarínico, pode haver uma potencialização do anticoagulante, resultando em hemorragias.

Idosos com acidente vascular cerebral podem apresentar hiperexcitabilidade neuromuscular, mioclonias, convulsões e coma ao serem medicados com penicilinas e cefalosporinas por via IV, principalmente se houver hiponatremia e insuficiência renal.

A anfotericina B provoca alcalose hipocalêmica, a qual pode precipitar a intoxicação digitálica em pacientes recebendo digital.

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos possuem maior potencialidade oto e nefrotóxica nos indivíduos idosos. O risco da ototoxicidade aumenta em razão da diminuição da excreção renal do idoso e quando existe diminuição da acuidade auditiva previamente.

O uso concomitante de diuréticos do tipo ácido etacrínico, e provavelmente a furosemida, potencializa a ação ototóxica dos aminoglicosídeos.

Pacientes com diabetes podem apresentar deficiente absorção de medicamentos administrados por via intramuscular, em resultado de alterações vasculares devidas ao diabetes. Desta maneira, a administração de aminoglicosídeos por via IM pode resultar em níveis séricos menores nestes enfermos. Sendo assim, é recomendável, nos casos de infecção grave, no paciente diabético, realizar a administração destes antibióticos por via intravenosa, principalmente se houver hipotensão arterial.

Tetraciclinas

Habitualmente, não se recomenda o emprego de tetraciclinas no paciente idoso. A diarreia é frequente, há aumento do catabolismo e pode ocorrer acentuação da insuficiência renal. As tetraciclinas podem interferir no metabolismo da vitamina K, influenciando (diminuindo) sua absorção intestinal. Em pacientes recebendo anticoagulantes cumarínicos, pode haver aumento da ação anticoagulante e risco de sangramentos.

Clindamicina e Lincomicina

Estes antibióticos, com alguma frequência, provocam alterações da microbiota intestinal, devido principalmente à sua ação sobre anaeróbios. Como resultado, a diarreia é um paraefeito comum, podendo ocorrer até o quadro grave da colite pseudomembranosa. Este efeito adverso encontra-se com frequência aumentada no paciente idoso, motivo pelo qual é prudente restringir o uso das lincosamidas nestes pacientes.

Cloranfenicol

Os efeitos adversos causados pelo cloranfenicol parecem ser mais frequentes no indivíduo idoso, provavelmente em consequência da menor metabolização e excreção da droga. Assim, em doses algo mais elevadas, pode produzir encefalopatia. Por outro lado, o risco de aplasia medular aumenta no idoso. Em pacientes diabéticos usando tolbutamida ou clorpropamida, este antibiótico potencializa o efeito hipoglicemiante. Potencializa também a ação da difenilidantoína (fenitoína) e dos anticoagulantes cumarínicos, por inibir a atividade enzimática microssomal e causando intoxicação pela difenilidantoína e hemorragias.

Sulfonamidas e Isoniazida

As sulfonamidas potencializam o efeito dos hipoglicemiantes orais e dos anticoagulantes cumarínicos. A isoniazida potencializa o efeito da difenilidantoína.

Rifampicina e Griseofulvina

Estes antibióticos devem ser usados com precaução no paciente idoso com insuficiência hepática, devido à sua metabolização no fígado. Ambos estimulam a atividade enzimática microssomal, aumentando o metabolismo

dos anticoagulantes cumarínicos e reduzindo a sua ação anticoagulante.

Quinolonas

As quinolonas fluoradas são bem absorvidas por via oral durante a senescência, mas seu metabolismo e excreção sofrem alterações devidas ao declínio da atividade enzimática microssomal hepática e à diminuição da filtração glomerular. Estas alterações tornam os indivíduos idosos mais predispostos a sofrerem efeitos adversos destes quimioterápicos. Este fato tem sido observado, particularmente, com o ofloxacino, que provoca reações adversas para o sistema nervoso central com maior frequência no idoso. Em termos práticos, a dose das quinolonas no paciente idoso é mantida como no mais jovem, com exceção do ofloxacino e, talvez, do lomefloxacino. Estas quinolonas são eliminadas quase totalmente por via renal sem sofrerem metabolização. No indivíduo idoso, acima de 70 ou 75 anos, há uma redução na função renal que justifica que a dose diária destas quinolonas seja reduzida em 25% ou 50%, a fim de se evitar os efeitos tóxicos das drogas. Entretanto, se houver insuficiência renal importante, com *clearance* de creatinina inferior a 15 ml/min, o ajuste na administração deve ser feito conforme mencionado no capítulo sobre uso de antimicrobianos na insuficiência renal.

Macrolídeos

Não existe impedimento de uso de eritromicina ou de outros macrolídeos durante a senescência, exceto se houver insuficiência hepática grave. Contudo, os pacientes idosos podem não tolerar a administração da eritromicina por via oral.

ANTIMICROBIANOS NA GRAVIDEZ

A utilização de medicamentos com finalidade terapêutica ou profilática durante a gravidez deve ser acompanhada de cuidados especiais, a fim de se evitar danos ao binômio gestante-feto. Se os médicos sempre tiveram certa cautela na administração de drogas à gestante, esta preocupação aumentou após a tragédia produzida pela talidomida, a qual trouxe maior conscientização sobre a possibilidade de danos irreversíveis ao concepto pelo uso de medicamentos durante o período gestacional.

Em termos práticos, existe um consenso de que numa gestante, com exceção de ferro, deve-se evitar o uso de medicamentos, bem como de álcool, fumo e drogas em geral. Considera-se que todas as drogas são potencialmente embriotóxicas sob determinadas condições de dose, estágio de desenvolvimento fetal e espécie animal. Ocorre que, em determinadas circunstâncias, a administração de medicamentos à grávida é necessária, seja para o tratamento de doenças da mãe ou para combater complicações perinatais ou, ainda, para o tratamento ou profilaxia de doenças no concepto.

No que se relaciona às substâncias antimicrobianas, a escolha do fármaco será condicionada pela sensibilidade do agente infeccioso, localização do processo infeccioso, comodidade de uso pelo paciente, custo do medicamento e farmacocinética da droga, preferindo-se aquelas drogas que causem menores danos ao feto.

As substâncias antimicrobianas que circulam na gestante podem atravessar a barreira placentária e ter circulação e concentração no feto e no líquido amniótico. Do ponto de vista terapêutico, a importância desta passagem placentária está relacionada com a existência ou não de infecção no conteúdo uterino. Quando a infecção é restrita à gestante, como, por exemplo, sinusite bacteriana, a passagem das drogas para o concepto não apresenta relevância terapêutica, embora, como veremos adiante, deva ser considerada quanto aos riscos de efeitos nocivos para o feto. Em outras condições, entretanto, esta distribuição materno-fetal dos antimicrobianos reveste-se da maior importância terapêutica, quando o processo infeccioso pode atingir também a cavidade uterina e o concepto, como, por exemplo, na sepse ou na toxoplasmose.

Estudos sobre a passagem de antibióticos e quimioterápicos pela placenta são precários, devido às dificuldades naturais para seu conhecimento e à complexidade da função placentária, a qual condiciona que a cinética das drogas por esta barreira sofra variações

individuais e relacionadas com a fase gestacional. Em termos práticos, a chamada barreira placentária não existe para a maior parte dos antimicrobianos, uma vez que compostos com peso molecular abaixo de 600 facilmente atravessam a placenta por difusão passiva, simples, e que a maioria destas drogas tem peso molecular entre 250 e 400. Contudo, a passagem de drogas pela placenta é um processo complexo, dependente não só do peso molecular, mas de outras propriedades físico-químicas da substância. A solubilidade em lipídios é especialmente importante, sendo tanto maior a passagem placentária quanto maior for a lipossolubilidade da droga. Quanto à ligação proteica, somente a fração livre das substâncias no sangue materno atinge o sangue fetal. Este fator, junto aos demais, explica por que, em geral, as concentrações sanguíneas dos medicamentos são menores no feto do que na mãe. Por outro lado, é maior a passagem das drogas pela barreira placentária ao final da gravidez, devido à maior superfície da placenta e menor espessura das camadas tissulares entre os capilares fetais e maternos.

A concentração dos antimicrobianos no líquido amniótico resulta da excreção das drogas pela urina fetal e, possivelmente, da secreção do epitélio amniótico. Sendo a excreção renal fetal a origem principal, disto conclui-se que aquelas drogas que sofrem metabolização e as que são excretadas por via biliar provocam pequenos níveis no líquido amniótico. Além disso, estas concentrações estarão condicionadas à maturidade da função renal do feto, sendo maiores no terceiro trimestre da gravidez, quando a excreção pelo rim do feto se torna mais evidente. Desta forma, compreende-se porque nem todos os antibióticos e quimioterápicos atingem concentrações terapêuticas adequadas no líquido amniótico e haja variações nos níveis produzidos por outros, relacionadas com a idade gestacional.

Pelo exposto, verifica-se que a passagem dos fármacos antimicrobianos da circulação materna para a fetal e para o líquido amniótico sofre variações relacionadas à droga em uso, à via de administração, ao nível sérico materno, à ligação proteica e ao tempo gestacional. Atualmente, considera-se que a maioria dos antimicrobianos atravessa a placenta, atingindo concentrações fetais menores que a materna, porém capazes de exercer atividade terapêutica contra germes que lhes são sensíveis. Já a passagem dos medicamentos para o líquido amniótico não é comum a grande número deles, e é incerto seu valor terapêutico nos casos em que existe amnionite. Na Tabela 9.6, relacionamos a cinética dos antibióticos, identificando sua distribuição no concepto e no líquido amniótico, e os efeitos nocivos para o feto decorrentes de sua utilização na gestante. O mesmo é feito, na Tabela 9.7, para os quimioterápicos antimicrobianos. Para a maioria das drogas, os dados apresentados nas tabelas referem-se às concentrações fetais e amnióticas médias observadas ao final da gestação.

Alguns aspectos da passagem das drogas antimicrobianas pela placenta e sua concentração fetal devem ser assinalados.

- Cefalosporinas administradas por via oral, em geral, atingem menor concentração no feto e líquido amniótico, e podem ser ineficazes nas infecções aí localizadas.
- A oxacilina não oferece segurança para o tratamento da sepse estafilocócica da gestante, e há possível comprometimento do conteúdo uterino, pois atravessa mal a barreira placentária. Nesta circunstância, é mais prudente utilizar uma cefalosporina da primeira geração injetável (cefalotina ou cefazolina).
- A penicilina G benzatina dá baixos níveis de penicilina no feto e no líquido amniótico, mas são suficientes para o tratamento da sífilis na gestante e no feto devido à elevada sensibilidade do *T. pallidum* às penicilinas.
- A eritromicina e outros macrolídeos não dão concentração terapêutica no feto, e muito menos em seu sistema nervoso. Por tal motivo, a espiramicina não é droga recomendada para o tratamento da toxoplasmose aguda da gestante se houver comprometimento fetal. Nesta circunstância, a terapêutica de escolha é a associação de sulfadiazina com pirimetamina. Contudo, a pirimetamina não é recomendada antes da 12ª semana de gestação, por ser potencialmente

Tabela 9.6
Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante

Antibiótico	Ligação Proteica	Concentração Fetal	Concentração no Líquido Amniótico	Efeitos Nocivos Fetais
Penicilina G cristalina	60%	40% a 50% da materna Tendência à igualdade com continuação da terapêutica Nível terapêutico eficaz	Iguala-se à materna em 12 h Nível terapêutico eficaz	Não relatados Potencial risco de encefalopatia com doses elevadas na gestante com insuficiência renal Potencial risco de hiperbilirrubinemia em prematuros por competir na ligação proteica
Penicilina G procaína	60%	Baixa concentração Nível eficaz para a sífilis	Insignificante	Não relatados
Penicilina G benzatina	60%	Baixa concentração Nível eficaz para a sífilis	Insignificante	Não relatados
Penicilina V	78%	Baixa concentração Nível terapêutico incerto	Insignificante	Não relatados
Ampicilina	20%	Igual à materna Nível terapêutico eficaz	Igual ou superior à materna Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Amoxicilina	20%	60% da materna Nível terapêutico eficaz	50% a 80% da materna Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Oxacilina	80% a 90%	10% a 30% da materna Nível terapêutico incerto	10% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados
Carbenicilina	50%	Superior a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	Provavelmente semelhante à fetal por alteração na função plaquetária	Potencial distúrbios na coagulação
Piperacilina	30%	Superior a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	Similar à fetal	Não relatados
Cefalotina	60%	40% a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	Iguala-se à materna 6 h após Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Cefazolina	86%	35% a 60% da materna Nível terapêutico eficaz	Semelhante à concentração fetal	Não relatados
Cefalexina	15%	30% da materna Nível terapêutico incerto	20% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados

Continua

Tabela 9.6 (continuação)
Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante

Antibiótico	Ligação Proteica	Concentração Fetal	Concentração no Líquido Amniótico	Efeitos Nocivos Fetais
Cefoxitina	65%	Semelhante à materna 3 h após Nível terapêutico eficaz	Similar à concentração fetal Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Cefuroxima	33-50%	30% a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	50% a 70% da materna Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Cefotaxima	40%	25% a 30% da materna Nível terapêutico incerto	Similar à fetal Nível terapêutico incerto	Não relatados
Ceftriaxona	90%	25% a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	10 a 20% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados
Ceftazidima	17%	80% da materna Nível terapêutico eficaz	Similar à concentração fetal Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Cefixima	65%	?		Não relatados
Cefepima	50%	80% da materna	Similar à fetal	Não relatados
Imipenem	20%	33% da materna Nível terapêutico eficaz	16% da materna Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Aztreonam	40%	Baixa concentração	Semelhante à concentração fetal	Desconhecido
Estreptomicina	33%	40% a 60% da materna Nível terapêutico eficaz	Semelhante à concentração fetal Nível terapêutico eficaz	Ototoxicidade com perda parcial ou total da audição
Gentamicina	30%	35% da materna Nível terapêutico eficaz	Semelhante à concentração fetal	Potencial ototoxicidade
Amicacina		20% a 30% da materna Nível terapêutico eficaz	10% a 20% da materna Nível terapêutico incerto	Potencial ototoxicidade
Cloranfenicol	50%	30% a 80% da materna Nível terapêutico eficaz	Insignificante	Potencial risco da síndrome cinzenta do recém-nascido com o uso no último trimestre gestacional Potencial risco de depressão medular

Continua

Tabela 9.6 (continuação)
Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante

Antibiótico	Ligação Proteica	Concentração Fetal	Concentração no Líquido Amniótico	Efeitos Nocivos Fetais
Tianfenicol	0-10%	50% da materna Nível terapêutico eficaz	Semelhante à materna 3 h após Nível eficaz	Potencial risco de depressão medular
Tetraciclinas	30-50%	60% da materna Nível terapêutico eficaz	20% da materna Nível terapêutico incerto	Ação teratogênica (anomalia esquelética) no primeiro trimestre gestacional Depressão ao crescimento ósseo e alterações dentárias no feto e no recém-nascido no segundo e terceiro trimestres
Eritromicina	20-70%	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados Evitar o sal estolato pelo risco de colestase (principalmente na mãe)
Espiramicina	30%	10% da materna Nível terapêutico incerto	Insignificante	Não relatados
Roxitromicina	90%	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Similar à fetal	Desconhecido
Azítromicina Claritromicina		Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Similar à fetal	Não relatados
Lincomicina	70%	10% a 20% da materna Nível terapêutico incerto	Semelhante à concentração fetal Nível terapêutico incerto	Não relatados
Clindamicina	90%	30% a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados
Rifampicina	90%	20% a 30% da materna Nível terapêutico eficaz	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico i ncerto	Duvidoso. Fenda palatina e espinha bífida em animais. Discutível possibilidade de redução de membros e hipoprotrombinemia em fetos humanos
Colistina	70%	30% da materna no início Nível terapêutico eficaz	Igualando-se à materna 6 h após Nível terapêutico incerto	Não demonstrada após 3 h
Fosfomicina	0	50% da materna Nível terapêutico eficaz	Similar à fetal Nível terapêutico eficaz	Não relatados

Continua

Tabela 9.6 (continuação)
Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante

Antibiótico	Ligação Proteica	Concentração Fetal	Concentração no Líquido Amniótico	Efeitos Nocivos Fetais
Vancomicina	10%	Adequada Nível terapêutico eficaz	Semelhante à concentração fetal	Potencial oto e nefrotoxicidade
Teicoplanina	90%	?	?	Potencial oto e nefrotoxicidade
Anfotericina B	95%	50% da materna Nível terapêutico eficaz	Não demonstrada	Potencial nefrotoxicidade. Não relatados efeitos teratogênicos
Ivermectina	93	?	?	Teratogênico para camundongos. Não demonstrada ação lesiva para fetos humanos

Fonte: modificado de Tavares W Folha Méd (Br) 89:413, 1984.

Tabela 9.7
Concentração Fetal e Efeitos Nocivos para o Feto dos Quimioterápicos Utilizados em Gestantes

Medicamento	Concentração Fetal	Efeito Nocivo Fetal
Sulfonamidas	70% a 90% da materna Nível terapêutico eficaz	Ação teratogênica (má-formações ósseas, fenda palatina) em animais de laboratório. Ação teratogênica não relatada em fetos humanos. Risco de *Kernicterus* no recém-nascido, por competir com a bilirrubina na ligação proteica, quando administradas a gestantes no terceiro trimestre
Metronidazol	Adequada Nível terapêutico eficaz	Mutagênico para bactérias e carcinogênico para animais de laboratório. Não relatados efeitos desta natureza em seres humanos, nem efeito teratogênico em fetos humanos
Isoniazida	Superior à materna Nível terapêutico eficaz	Potencial toxicidade para o sistema nervoso central por interferir no metabolismo da piridoxina
Etambutol	?	Relato de anoftalmia em fetos de coelhas. Não relatados efeitos tóxicos em fetos humanos
Cloroquina	Adequada	Potencial risco de retinopatia e distúrbios na acomodação visual em doses altas e por tempo prolongado
Quinino	Adequada	Risco de abortamento em doses altas e surdez congênita, trombocitopenia fetal e hipoplasia do nervo óptico
Pirimetamina	Adequada	Má-formações congênitas em animais de laboratório (fenda palatina, focomelia, sindactilia e outros). Risco potencial de ação teratogênica em fetos humanos, principalmente no primeiro trimestre da gravidez
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Elevada	Má-formações em animais de laboratório (fenda palatina). Riscos inerentes às sulfas e à pirimetamina

Continua

Tabela 9.7 (continuação)
Concentração Fetal e Efeitos Nocivos para o Feto dos Quimioterápicos Utilizados em Gestantes

Medicamento	Concentração Fetal	Efeito Nocivo Fetal
Nitrofurantoína	Elevada	Risco de anemia hemolítica neonatal
Quinolonas	Elevada	Contraindicadas pelo risco de deposição em cartilagens e ossos em formação
Cetoconazol Fluconazol	?	Contraindicado pelo risco de teratogênese e outras alterações tóxicas no feto
Mefloquina	Adequada	Hipoplasia epididimal em ratos. Anormalidades fetais múltiplas em seres humanos. Contraindicada na gestante
Primaquina	Adequada	Hemólise em fetos e recém-nascidos deficientes em glicose-6-fosfato desidrogenase Evitar na gestante
Pentamidina	Mínima	Não relatados efeitos nocivos
Glucantime®	Adequada	Segurança desconhecida no feto
Mebendazol	Adequada	Teratogênico para animais de laboratório
Albendazol Tiabendazol	–	Contraindicados pelo risco potencial de lesão fetal
Praziquantel Oxamniquina	Adequada	Segurança para o feto desconhecida
Benzonidazol	Adequada	Mutagênico para bactérias e carcinogênico para animais.
Nifurtimox	–	Segurança para o feto desconhecida
Pirantel Piperazina	Adequada	Não relatados efeitos nocivos
Aciclovir	70% da materna	Não relatados efeitos nocivos
Ganciclovir	Elevada	Teratogênico para animais. Mutagênico
Zidovudina	Nível adequado	Não relatado
Estavudina	Adequada	Desconhecido
Lamivudina	Adequada	Não relatado
Didanosina	Adequada	Não relatado
Nelfinavir Indinavir Ritonavir	Adequada	Não relatado
Efavirenz	Adequada	Teratogênico em animais

Fonte: Tavares W Folha Méd. (Br.) 89:413, 1984 e Cook GC. J. Infection 25:1, 1992.

teratogênica; neste período, é utilizada a sulfadiazina isolada ou associada com espiramicina. Se o feto não estiver infectado, a espiramicina é adequada, pois concentra na placenta e impede a infecção fetal.

- É senso comum que as sulfonamidas não devem ser empregadas no final da gestação, pois atingem concentração fetal e em decorrência há o risco do *Kernicterus* no recém-nascido. Essa assertiva vem sendo questionada por alguns autores (Dorangeon e col.; Peters e col.), que consideram não haver suficiente comprovação dessa ação tóxica das sulfas. Não obstante, na gestante com toxoplasmose aguda e infecção do feto, é prudente retirar a sulfadiazina do esquema terapêutico e substituí-la por espiramicina ou clindamicina no último mês da gravidez.
- Nitrofurantoína é um quimioterápico recomendado para o tratamento de cistites comunitárias, inclusive em gestantes. Não é fármaco teratogênico. No entanto, em crianças com deficiência em glicose-6-fosfatodesidrogenase pode causar anemia hemolítica. Ademais, é descrito, raramente, intoxicação pulmonar na gestante relacionada ao uso do medicamento. Por tal motivo, alguns autores recomendam não administrar a droga próximo ao parto
- As tetraciclinas são contraindicadas na gestante, devido ao risco de causarem má-formação fetal (micromelia, hipoplasia genital, sindactilia, catarata congênita e outros).
- Considerando a pequena passagem da eritromicina para o feto e o risco de máformações fetais com tetraciclinas, a terapêutica da sífilis, na gestante alérgica às penicilinas, é dificultada, uma vez que as drogas alternativas (eritromicina e tetraciclinas) são inadequadas. Nesta situação, pode ser tentada administração de ceftriaxona (reação cruzada com penicilinas menor que 10%), ou dessensibilização (ver Capítulo 10, sobre Penicilinas), ou empregar a penicilina em ambiente hospitalar, por via IV, mantendo-se material de intubação, corticoide e adrenalina caso ocorra reação imediata grave.
- Aminoglicosídeos e glicopeptídeos devem ser evitados na gestante, devido ao risco de surdez no concepto, somente sendo justificados em situações de elevado benefício.
- Quinolonas são contraindicadas na gestante, pelo risco de alterações de crescimento ósseo no feto. Este risco, demonstrado em animais, não é conhecido em seres humanos. Em situações selecionadas pelo benefício destas drogas, seu uso é justificado na gestante.
- O emprego da zidovudina em gestantes infectadas pelo HIV diminui o risco de transmissão do vírus para o concepto. Da mesma maneira, o uso da nevirapina no momento do parto é capaz de reduzir a transmissão materno-fetal do vírus. Os regimes contendo uma destas duas drogas são, atualmente, mandatórios nas gestantes infectadas pelo HIV.
- Gestantes infectadas pelo HIV, em tratamento antirretroviral, devem ser mantidas com seu esquema de drogas. Se estiverem em uso de efavirenz, esta substância deve ser suspendida e modificada a terapêutica.

ANTIMICROBIANOS NA LACTAÇÃO

Praticamente todas as drogas administradas a uma nutriz são excretadas pelo leite, em pequenas concentrações. Em geral, esta concentração de fármacos no leite depende de sua concentração no plasma materno, sua ligação às proteínas plasmáticas, seu peso molecular, sua lipossolubilidade. Assim, as substâncias de menor peso molecular (abaixo de 400) e pH básico, como a eritromicina, tendem a concentrar-se mais no leite. Já as substâncias levemente ácidas agrupam-se menos no leite, tal como ocorre com as penicilinas e cefalosporinas. Por outro lado, substâncias com alta ligação proteica, como a oxacilina, não atingem grande concentração no leite. Segundo Hegg e col., o Catálogo Sueco de Especialidades Farmacêuticas classifica os medicamentos no que diz respeito ao seu uso durante a lactação em quatro grupos:

Grupo I – fármacos que não passam para o leite;

Grupo II – fármacos que passam para o leite, mas não parecem afetar o lactente, quando usados em doses terapêuticas;

Grupo III – fármacos que passam para o leite numa quantidade em que existe alto risco de afetar o lactente, quando usados em doses terapêuticas;

Grupo IV – fármacos cuja passagem para o leite é pouco conhecida.

Em relação às substâncias antimicrobianas, em sua maioria, estas drogas atingem pequena concentração no leite sem causar malefícios ao lactente (Grupo II). Têm as seguintes características:

- Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactâmicos e glicopeptídeos alcançam diminuta concentração no leite. Não há restrição ao seu uso na mulher que amamenta, e a amamentação deve prosseguir sem interrupção.
- Aminoglicosídeos são eliminados pelo leite em quantidades que podem chegar a 45% da existente no plasma da nutriz. Embora sua absorção oral seja pequena, podem causar modificações na microbiota intestinal e diarreia na criança amamentada. Estes antibióticos são classificados nos Grupos III ou IV e não é recomendável sua utilização na nutriz, exceto em situações críticas, quando deverá ser suspenso o aleitamento.
- Macrolídeos e lincosamidas são antibióticos básicos e alcançam concentração elevada no leite materno. Por serem antibióticos de toxicidade mínima, a eritromicina e outros macrolídeos são colocados no Grupo II, podendo ser utilizados pela nutriz. No entanto, devido às alterações que pode causar na microbiota anaeróbia do intestino do lactente, a clindamicina não é recomendável à nutriz, a não ser em situações de indicação precisa, quando o aleitamento materno deve ser suspenso.
- Cloranfenicol é eliminado no leite em pequena quantidade, e sob forma inativa. Desta forma, o risco da síndrome cinzenta do recém-nascido é pequeno. Entretanto, devido à possibilidade de depressão da medula óssea do lactente, o cloranfenicol é classificado no Grupo III, recomendando-se a suspensão do aleitamento materno quando sua administração à nutriz for imprescindível.
- Tetraciclinas são eliminadas pelo leite em altas concentrações. No entanto, não causam malefícios à criança porque formam complexos insolúveis com o cálcio do leite, os quais não são absorvíveis por via oral. As tetraciclinas são classificadas no Grupo II.
- Sulfonamidas aparecem no leite em pequena quantidade, e no recém-nascido normal a termo não há inconveniente do emprego destas drogas durante a lactação. Entretanto, devem ser evitadas em mães de prematuros ou de recém-nascidos com icterícia ou de crianças com deficiência em glicose-6-fosfato-desidrogenase ou com incompatibilidade Rh ou ABO, devido ao risco de *Kernicterus* ou de anemia hemolítica.
- Metronidazol, secnidazol e tinidazol são eliminados pelo leite materno em alta concentração. Não causam efeitos adversos no lactente; no entanto, provocam sabor amargo no leite, fazendo com que a criança recuse a amamentação e possa apresentar náuseas e vômitos. Por isso, se utilizados na nutriz, é indicado suspender a amamentação quando sua administração for imprescindível.
- Nitrofurantoína é pouco eliminada no leite, e, embora possa causar anemia hemolítica em crianças com deficiência em glicose-6-fosfato-desidrogenase, é pouco provável que ocorra efeito adverso nos lactentes.
- Quinolonas são eliminadas em concentrações variadas, mas elevadas, pelo leite materno. Podem causar artropatias em crias de animais. Como a segurança de seu uso em crianças ainda não está definitivamente estabelecida, caso o seu uso seja imprescindível na nutriz, o aleitamento materno deve ser suspenso.
- Drogas antituberculosas, rifampicina, isoniazida e etambutol são segregadas no leite materno em concentrações variáveis. Não são conhecidos efeitos adversos com a manutenção da amamentação. Sendo assim, o benefício do

aleitamento materno supera o risco da ingestão das drogas pelo recém-nascido. Contudo, é recomendado que, nas crianças sob tratamento específico, a amamentação pela nutriz tomando as mesmas drogas seja suspensa, a fim de ser evitada a soma de efeitos tóxicos. Não são disponíveis dados sobre a passagem para o leite materno da pirazinamida e da etionamida.

- Aciclovir é segregado no leite materno em alta concentração. Entretanto, não parece haver riscos de efeitos tóxicos para a criança amamentada, desde que sua função renal esteja normal.
- Drogas antirretrovirais atingem concentração no leite materno. Este conhecimento não tem importância prática, porque as mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana, sob tratamento ou não, não devem amamentar devido à possibilidade de o vírus ser transmitido ao lactente por meio do leite materno.
- A mefloquina e a pirimetamina apresentam baixa excreção pelo leite materno. Já o quinino e a cloroquina são encontrados no leite materno em alta concentração, mas consideradas drogas seguras para o uso na nutriz. Entretanto, o lactente pode recusar o aleitamento devido ao paladar desagradável do leite.

USO DE ANTIBIÓTICOS NO RECÉM-NASCIDO

O recém-nascido, particularmente o prematuro, apresenta características fisiológicas diferentes das crianças maiores e adultos, as quais influenciam nas respostas às infecções e nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos agentes antimicrobianos. Desta maneira, o emprego destes fármacos deve sofrer ajustes e recomendações, adaptados à fisiologia destas crianças, que propiciem a efetividade terapêutica com o mínimo de efeitos adversos.

Os processos infecciosos bacterianos, virais ou por protozoários e fungos que afetam o recém-nascido poderão ser tratados pelos mesmos agentes antimicrobianos utilizados em crianças maiores e adultos. Entretanto, considerando a imaturidade de diversas atividades biológicas do neonato, em particular das funções renal e hepática e da defesa imunitária, sobretudo na criança prematura, alguns antimicrobianos devem ser evitados nesta faixa etária e outros devem administrados com adaptações, em função das peculiaridades fisiológicas destes pacientes. Deve-se considerar que, no recém-nascido:

- Devido à imaturidade imunitária, a infecção no recém-nascido apresenta maior gravidade.
- Por tal motivo, deve-se preferir antimicrobiano com ação bactericida.
- A absorção de medicamentos por via oral é mais lenta e prejudicada pelo aleitamento.
- A absorção de substâncias por via IM é prejudicada pela instabilidade vasomotora e menor massa muscular.
- A via mais adequada de administração de antimicrobianos é a IV.
- O metabolismo é imaturo, prejudicando a metabolização de sulfonamidas e cloranfenicol, por exemplo, com risco de *kernicterus* e síndrome do bebê cinzento, respectivamente.
- A eliminação de antimicrobianos é deficiente, prolongando a meia-vida das drogas, o que exige adaptações no regime de sua administração.
- Os antimicrobianos que oferecem maior segurança de uso são os beta-lactâmicos.
- Aminoglicosídeos, glicopeptídeos, fluoroquinolonas devem ser evitados considerando sua potencial toxicidade.

Na Tabela 9.8, são apresentadas as doses diárias e o fracionamento diário das doses dos antimicrobianos utilizados nas infecções em neonatos.

ANTIMICROBIANOS NO PACIENTE OBESO

A obesidade, conceituada como o excesso de gordura no organismo que provoca o aumento do peso de mais de 20% acima do peso ideal, foi chamada a epidemia do sécu-

Tabela 9.8
Doses de Antimicrobianos em Recém-nascidos

Antibiótico	Via	Primeira Semana de Vida e Prematuros		Recém-nascidos de 8 a 30 Dias	
		Dose Diária	Frequência	Dose Diária	Frequência
Penicilina G cristalina	IM e IV	50.000 a 150.000 U/kg/dia	8/8 ou 12/12 h	100.000 a 250.000 U/kg/dia	6/6 ou 8/8 h
Penicilina G procaína	IM	50.000 U/kg/dia	24/24 h	50.000 U/kg/dia	24/24 h
Penicilina G benzatina	IM	50.000 U/kg/dia	5/15 dias	50.000U/kg/dia	15/15 dias
Ampicilina	IM e IV	50 a 100 mg/kg/dia	12/12 h	150 a 200 mg/kg/dia	8/8 ou 6/6 h
Ampic/Sulbact	IM e IV	–	–	100 a 300 mg/kg/dia	6/6 h
Oxacilina	IM e IV	75 a 100 mg/kg/dia	8/8 ou 12/12 h	150 a 200 mg/kg/dia	6/6 h
Carbenicilina	IM e IV	200 a 250 mg/kg/dia	8/8 h	300 a 400 mg/kg/dia	6/6 h
Cefazolina	IM e IV	30 mg/kg/dia	12/12 h	30 a 40 mg/kg/dia	8/8 ou 12/12 h
Cefalotina	IM e IV	40 mg/kg/dia	12/12 h	60 mg/kg/dia	8/8 h
Cefuroxima	IM e IV	30 mg/kg/dia	8/8 ou 12/12 h	50 mg/kg/dia	6/6 ou 8/8 h
Cefotaxima	IV e IM	50 mg/kg/dia	12/12 h	150 mg/kg/dia	8/8 h
Ceftriaxona	IV e IM	50 a 100 mg/kg/dia	24/24 h	50 a 100 mg/kg/dia	24/24 h
Ceftazidima	IM e IV	60 mg/kg/dia	12/12 h	100 mg/kg/dia	12/12 h
Aztreonam	IM e IV	60 mg/kg/dia	12/12 h	60 mg/kg/dia	8/8 h
Gentamicina	IM e IV	5 mg/kg/dia	12/12 h	7,5 mg/kg/dia	8/8 h
Tobramicina	IM e IV	4 mg/kg/dia	12/12 h	5 a 7,5 mg/kg/dia	8/8 h
Amicacina	IM e IV	15 mg/kg/dia	12/12 h	15 a 20 mg/kg/dia	8/8 ou 12/12 h
Netilmicina	IM e IV	5 mg/kg/dia	12/12 h	7,5 mg/kg/dia	818 h
Colistina	IM oral	5 mg/kg/dia 10 mg/kg/dia	12/12 h 8/8 h	8 mg/kg/dia 15 mg/kg/dia	12/12 h
Imipeném	IM e IV	50 a 100 mg/kg/dia	8/8 h	50 a 100 mg/kg/dia	8/8 h
Vancomicina	IV	30 mg/kg/dia	12/12 h	45 mg/kg/dia	8/8 h
Teicoplanina	IV	6 mg/kg/dia	24/24 h	10 mg/kg/dia	24/24 h
Anfotericina B	IV	0,5 mg/kg/dia	24/24 h	0,5 mg/kg/dia	24/24 h

Continua

Tabela 9.8 (continuação)
Doses de Antimicrobianos em Recém-nascidos

Antibiótico	Via	Primeira Semana de Vida e Prematuros		Recém-nascidos de 8 a 30 Dias	
		Dose Diária	Frequência	Dose Diária	Frequência
Eritromicina	Oral	20 mg/kg/dia	12/12 h	30 mg/kg/dia	8/8 h
Cloranfenicol	IV	25 mg/kg/dia	24/24 h	25 a 50 mg/kg/dia	12/12 h
Clindamicina	Oral, IV	10 mg/kg/dia	12/12 h	15 mg/kg/dia	8/8 h
Rifampicina	Oral	10 mg/kg/dia	24/24 h	10 mg/kg/dia	24/24 h
Metronidazol	IV, oral	15 mg/kg/dia	12/12 h	20 a 30 mg/kg/dia	8/8 h
Zidovudina	IV, oral	8 mg/kg/dia	6/6 h	8 mg/kg/dia	6/6 h
Didanosina	Oral	100 mg/m^2/dia	12/12 h	100 mg/ m^2/dia	12/12 h
Lamivudina	Oral	4 mg/kg/dia	12/12 h	4 mg/kg/dia	12/12 h
Nelfinavir	Oral	30 mg/kg/dia	8/8 h	30 mg/kg/dia	8/8 h

Obs.: Em crianças com meningites recomenda-se a administração das doses mais elevadas de penicilinas, cefalosporinas da terceira geração, vancomicina e imipeném.

Tabela 9.9
Antibióticos no Obeso

Índice de Massa Corporal (IMC)

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura} \times \text{Altura (m)}}$$

lo XXI. Muito mais do que um problema estético, constitui-se em um problema médico, pois se acompanha de distúrbios metabólicos, entre os quais a hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, maior tendência ao diabetes, calculose biliar, aterosclerose, doença coronariana, osteoartrite, alterações do crescimento e afecções cutâneas. Existem diferentes métodos para se medir a obesidade, utilizando-se, na atualidade, com mais frequência o chamado Índice de Massa Corporal (IMC), que é a relação entre o peso em quilogramas e a altura em metros, ao quadrado (Tabela 9.9).

De acordo com o Consenso Latino-Americano em Obesidade, o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) permite avaliar se o indivíduo está dentro de seu peso ideal ou o quanto está acima deste valor e, portanto, a magnitude do risco de sua obesidade. A Tabela 9.10 apresenta a classificação da obesidade de acordo com o IMC. Considera-se que o peso saudável ou ideal corresponde a um índice de massa corporal de 18 a 25 kg/m^2, o que possibilita estabelecer uma tabela de peso saudável e a magnitude da obesidade. De acordo com estes padrões, a obesidade de maior gravidade, chamada obesidade mórbida, corresponde ao IMC igual ou acima de 40. Outro critério de definição, considerando somente o peso, estabelece que obesidade mórbida é um excesso de peso de 45 kg ou mais relativamente ao peso ideal.

No paciente obeso, modificações na constituição do corpo, com alto percentual de gordura e baixo percentual de tecido magro e água, podem causar alterações na farmacocinética das drogas administradas.

Um primeiro elemento a ser considerado é que a administração de drogas por via intramuscular se faz, na verdade, por via intra-

Tabela 9.10
Caracterização da Obesidade de Acordo com o Índice de Massa Corporal

Índice de Massa Corporal	Grau de Obesidade (kg/m²)	Risco de Doença
19 a 24,9	Peso saudável	–––
25 a 29,9	Sobrepeso ou excesso de peso (pré-obesidade)	Moderado
30 a 34,9	Obeso leve (Grau I)	Alto
35 a 39,9	Obeso moderado (Grau II)	Muito alto
> 40	Obesidade grave (Grau III) (obesidade mórbida)	Extrema

lipomatosa, não sendo conhecido o modo de absorção de drogas por esta via. Assim sendo, é prudente evitar injeções intramusculares no obeso grave.

Em relação à distribuição de substâncias nos tecidos, deve-se considerar que o conteúdo de água no tecido adiposo é de cerca de 30% em comparação a outros tecidos, e o volume e a velocidade de distribuição de fármacos nos tecidos sofrerão modificações condicionadas pelo aumento do tecido adiposo. Ademais, no paciente obeso a distribuição das drogas nos tecidos sofre variações conforme sejam lipofílicas ou hidrofílicas. As substâncias hidrofílicas não se difundem no tecido gorduroso; sua distribuição tissular se faz no tecido magro e no sangue. Já para as drogas lipofílicas, que se difundem no tecido adiposo, deve-se considerar que a distribuição do medicamento se faz tanto no tecido magro quanto no gorduroso. Além disso, o fluxo sanguíneo tissular, a ligação proteica e a cinética de eliminação de drogas nos tecidos influenciam nos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos nos tecidos.

A literatura sobre o emprego de antimicrobianos no obeso e os ajustes necessários na administração das doses dos fármacos nestes pacientes é escassa, tanto no adulto quanto em crianças. Em tese, a questão é saber se a dose recomendada deve ser a do peso ideal do paciente, para a qual foram realizados estudos em animais de laboratório e no homem com peso saudável (não-obeso), ou se deve ser administrado o medicamento de acordo com o peso real do paciente obeso. Ou, ainda, se deve ser empregado algum fator de ajuste ao cálculo da dose, tendo em vista que mesmo no obeso há cerca de 30% de água no tecido adiposo.

Os antimicrobianos para os quais existem estudos mais bem definidos sobre o emprego no obeso são os aminoglicosídeos e os glicopeptídeos.

Para os glicopeptídeos, e provavelmente também para a anfotericina B, é recomendado que a dose seja calculada de acordo com o peso real do enfermo, considerando que são drogas altamente lipofílicas. Para a vancomicina, por exemplo, será a empregada a dose de 20 a 30 mg/kg/dia, realizando-se a monitoração da concentração sanguínea sempre que possível.

Os aminoglicosídeos são substâncias com moderada lipofilia e, dessa maneira, distribuem-se com alguma extensão no excesso de gordura corpórea. Ao se utilizar a dose dessas drogas calculada segundo o peso ideal, a concentração sanguínea das substâncias é menor. Por isso, o cálculo da dose dos aminoglicosídeos no obeso grave leva em consideração o excesso do peso acima do peso ideal, sendo recomendados os seguintes ajustes apresentados na Tabela 9.11.

A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos parece ser maior nos indivíduos obesos, mesmo quando se ajustam as doses ao peso do enfermo. Possivelmente, essa toxicidade está relacionada ao acúmulo de gordura nos rins e ao aumento da retenção renal da droga.

Tabela 9.11
Cálculo da Dose de Aminoglicosídeos em Obeso Grave

Dose de Gentamicina = peso ideal + (peso real – peso ideal) × 0,43
Dose de Tobramicina = peso ideal + (peso real – peso ideal) × 0,58
Dose de Amicacina = peso ideal + (peso real – peso ideal) × 0,38

A distribuição das quinolonas no obeso não é adequadamente conhecida. O ciprofloxacino se difunde menos no tecido adiposo do que no tecido magro, mas tem um volume de distribuição maior, e trabalhos sobre o ajuste no paciente obeso mostram resultados conflitantes. Hollenstein e cols., em publicação de 2001, concluíram que, devido à penetração do ciprofloxacino nos tecidos do obeso ser prejudicada, a dose dessa fluoroquinolona deve ser calculada pelo peso real do enfermo. Os autores alertam, porém, para o maior risco de efeitos adversos do fármaco.

Em relação aos antibióticos beta-lactâmicos, muito pouco se conhece sobre a farmacocinética no obeso. Há relatos da necessidade de aumentar a dose das cefalosporinas, do ertapeném, da piperacilina/tazobactam e da nafcilina, uma vez que a dose habitual não é suficiente para manter níveis bactericidas nos tecidos do obeso. Contudo, não há estudos sobre o esquema de dose ideal. Com a cefazolina, é sugerido dobrar a dose; mas, com o meropeném, possivelmente não há necessidade de modificar a dose no obeso.

Quanto a outros antimicrobianos, as referências são escassas e as indicações de dose no obeso são somente sugestivas. O fluconazol provavelmente necessita ser utilizado em dose maior. Porém, para a linezolida, os sulfamídicos, a rifampicina, a pirazinamida, o etambutol, a estreptomicina e a isoniazida é sugerido a administração de acordo com o peso ideal do enfermo.

Para o cloranfenicol, as tetraciclinas, a eritromicina e outros macrolídeos, a clindamicina e as polimixinas não existem dados na literatura médica sobre a necessidade ou não de ajustes de dose em pacientes obesos.

BIBLIOGRAFIA

Antimicrobianos na insuficiência renal

1. Amato Neto V et al. Antibióticos na Prática Médica. 4. ed., São Paulo:Roca, 1994.
2. Bennett WR et al. A practical guide to drug usage in adult patients with impaired renal function. JAMA 1970;214:1468-75.
3. Bennett WR et al. Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults. Part I: antimicrobial agents, analgesics. Ann Intern Med 1980;93:62-89.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16:31-41.
5. Dudley MN. Clinical phamacokinetics of nucleoside antiretroviral agents. J Infect Dis 1995;171(Suppl 2):S99-112.
6. Fillastre JP. Quinolones and renal failures. 1988;Quinolones Bull 4:1-7.
7. Gouvea Filho WL et al. Antimicrobianos e os rins. J Bras Med 1985;49(5/6):52-62.
8. Handelman WA, Scherier RW. Influência da insuficiência renal e da diálise. In: Kagan BR. Terapia Antimicrobiana. 3ª ed., Rio de Janeiro:Interamericana, 1982. p. 411.
9. Hilts AE, Fish DN. Antiretroviral dosing in patients with organ dysfunction. Pg da Web: http://www.medscape.com/SCP/TAR/1998/v08.n04/a4141.fish/a4141.fish-01.html. AIDS Reader 8(4):179-84, 1998.
10. Livornese LL Jr et al. Use of antibacterial agents in renal failure. Infect Dis Clin North Am. 2000;14: 371-90.
11. Machado CE et al. Antibioticoterapia no paciente renal crônico. Rev Ass Med Bras 1987;33:187-90.
12. Norris SR, Mandell GL. Tables of antimicrobial agent phamacology. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2nd ed. New York:-John Wiley & Sons, 1985. p. 308.

Antimicrobianos em pacientes com afecções hepatobiliares

1. Acocella G, Conti R. Interaction of rifampicin with other drugs. Tubercle 1980;61:171-77.
2. Brown N et al. Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:603-09.

3. Carvalho I. Interações antibiótico e fígado: importância para o tratamento das afecções hepatobiliares. Folha Med 1975;70:319-28.
4. III Diretrizes para a Tuberculose. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol 2009; 35:1018-48..
5. Flor S. Pharmacokinetics of ofloxacin: an overview. Am J Med 1989;87(Suppl 6C):24S-30S.
6. Hilts AE, Fish DN. Antiretroviral dosing in patients with organ dysfunction. Pg da Web: http://www.medscape.com/SCP/TAR/1998/v08.n04/a4141.fish/a4141.fish-01.html. AIDS Reader 8(4): 179-84, 1998.
7. Lesar TS, Zaske DE. Antibióticos e doença hepática. Clin Med America Norte janeiro 1982. p. 277.
8. Mazzei T et al. Pharmacokinetics of azithromycin in patients with impaired hepatic function. J Antimicr Chemoth 1993;31(Suppl E):57-63.
9. Montay G, Gaillot J. Pharmacokinetics of fluroquinolones in hepatic failure. J Antimicrob Chemother 1990;26(Suppl B):61-67.
10. Oga S et al. Eliminação metabólica de fármacos. In: Souza Valle LB et al. Farmacologia Integrada. Vol. 1. Rio de Janeiro:Atheneu, 1988. p.103.
11. Schaad HJ et al. Pharmacokinetics and safety of a single dose of stavudine in patients with severe hepatic impaiment. Antimicr Agents Chemoth 1997;41:2793-96.
12. Silvain C et al. Antibiotiques et cirrhose. Gastroenterol Clin Biol 1989;13:71-79.
13. Souza RCSE et al. Lesão hepática por drogas. Ars Curandi Gastro 1986;5(6):38-54.
14. Torres PRR. Antibióticos e insuficiência hepática. J Bras Med 1985;49(5/6):93-102.
15. Westphal JF et al. Pharmacological, toxicologic, and microbiological considerations in the choice of initial antibiotic therapy for serious infections in patients with cirrhosis of the liver. Clin Infect Dis 1994;18:324-35.

Antimicrobianos no paciente idoso

1. Angulo MS. Geriatria e gerontologia. Rev Bras Clin Terap 1988;17:228-34.
2. Cohen JL. Pharmacokinetic changes in aging. Am J Med 1988;80(Suppl 5A):31-38.
3. Gleckman RA. Antibiotics concerns in the elderly. Infect Dis Clin North Am 1995;9:575-89.
4. Khanna KV, Markham RB. A perspective on cellular immunity in the elderly. Clin Infect Dis 1999;28:710-13.
5. Kurfees JF, Dotson RL. Drug interactions in the elderly. J Fam Pract 1987;25:477-88.
6. Moellering RC Jr. Factors influencing the clinical use of antimicrobial agents in elderly patients. Geriatrics 1978;33:8391.
7. Sanderson P. Antibiotics and the elderly. Practitioner 1990;234:1064-66.
8. Schentag JJ, Goss TF. Quinolone pharmacokinetics in the elderly. Am J Med 1992;92(Suppl 4A):335-375.
9. Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. Infect Dis Clin North Am 2000;14:357-69.
10. Wajngarten M et al. Aspectos da antibioticoterapia em idosos. J Bras Med 1985;49(5/6):28-34.
11. Yoshikawa TT, Norman DC. Treatment of infections in elederly patients. Med Clin North Am 1995;79:651-61.

Antimicrobianos no recém-nascido

1. Brown RD, Campoli-Richards DM. Antimicrobial therapy in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet 1989;17(Suppl1):105-15.
2. Craft JC. Monitoring antibiotic therapy in the newborn infant. Clin Perinatol 1981;8: 263-72.
3. Ibarra FJO et al. Antibióticos en perinatologia. Enferm Infecc y Microbiol 1994;14:39-43.
4. Kessler DL Jr et al. Chloramphenicol toxicity in a neonate treated with exchange transfusion. J Pediatr 1980;96:140-41.
5. McCracken GH Jr. Pharmacological basis for antimicrobial terapy in newborn infants. Am J Dis Child 1974;128:407-19.
6. McCraken GH Jr et al. Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics in infants and children: effect of feeding on biovailability. Pediatrics 1978;62:738-43.
7. Nyhan WL. Toxicity of drugs in the neonatal period. J Pediatr 1961;59:1-20.
8. Paap CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. Clin Pharmacokinet 1990;19:280-318.
9. Pereira CRVR et al. Antibioticoterapia no período neonatal. Clin Pediatr jul/ago 1988, p.54.
10. Voigt CM. Como eu uso antibióticos nas infecções neonatais. Residência Med 1981;10:56-61.
11. Yaffe SJ. Antibiotic dosage in newborn and premature infants. JAMA 1965;193:818-20.

Antimicrobianos na gravidez

1. Adamsons Jr K, Joelsson I. The effects of pharmacologic agents upon the fetus and newborn. Am J Obst Gyn 1966;96:437-60.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 494. Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. Obstet Gynecol 2011;117:1484-85
3. Andrews EB et al. Acyclovir in pregnancy registry: six year's experience. Obstet Gynecol 1992;79:7-13.
4. Beckinsale RH. Drugs that cross the placenta and their effect on the foetus. Aust J Hosp Pharm 1977;7:20-31.
5. Berkovitch M et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. Obstet Gynecol 1994;84:535-38.
6. Boulos MIC. Uso de antibióticos durante a gravidez. Rev Ass Med Bras 1984;30:243-46.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 1999. Pg. da Web: http://www.AIDS.gov.br/assistencia/antiretroviral/consenso99_jul99.htm.
8. Carter MP, Wilson F. Tetracycline and congenital limb abnormalities. Br Med J 1962;2:407.
9. CDC. Public Health Service. Public Health Service Task Force. Recomendations for the use of antiretroviral

drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR 1998;47:1-30.
10. Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. Rev Infect Dis 1985;7:287-313.
11. Conway N, Birt BD. Streptomycin in pregnancy: effect on the foetal ear. Br Med J 1965;2:260-63.
12. Consenso Brasileiro de Tuberculose – 1997. J Pneumol 1997;23:279-332.
13. Cook GC. Use of antiprotozoan and anthelmintic drugs during pregnancy: side-effects and contra-indications. J Infect 1992;25:1-9.
14. Dorangeon PH et al. Les risqué de l'association pyrimethamine-sulfadoxine dans le traitment antenatal de la toxoplasmose. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1992;21:549-56.
15. Drug safety. Nitrofurantoin in pregnancy and breastfeeding. Disponível em: http://thedrugsafety.com/nitrofurantoin/.
16. Duff P. Antibiotic selection in obstetric patients. Infect Dis Clin North Am 1997;11:1-12.
17. Forfar JO, Nelson MM. Epidemiology of drugs taken by pregnant woman: drugs that may affect the fetus adversely. Clin Pharmac Therap 1973;14:632-42.
18. Howard FM, Hill JM. Drugs in pregnancy. Obst Gynec Survey 1979;34:643-53.
19. King CT et al. Antifungal therapy during pregnancy. Clin Infect Dis 1998;27:1151-60.
20. Korzeniowski OM. Antibacterial agents in pregnancy. Infect Dis Clin North Am 1995;9:639-51.
21. Lima GR. Antibióticos em tocoginecologia. Ars Curandi 1972;5(10):66-76.
22. Lynch CM et al. Use of antibiotics during pregnancy. Am Family Phys 1991;43:1365-69.
23. Mead PB, Gump DW. Antibiotic therapy in obstetrics and gynecology. Clin Obstet Gynecol 1976;19:109-29.
24. Mofenson LM. Antiretroviral therapy during pregnancy. Pg da Web. Medscape UpToDate. http://www:-medscape.com/UpToDate/2000/10.00/utd1001.09.mofe/utd1001.09.mofe-01.html
25. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet 1995; 28:235-69.
26. Pereira HL, Belfort P. Antibioticoterapia na gravidez. J Bras Med 1985;49(5/6):45-50.
27. Peters PJ et al. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. Drug Saf 2007;30:481-501.
28. Potworowska M et al. Ethionamide treatment and pregnacy. Polish Med J 1966;5:1152-58.
29. Rodin P, Hass G. Metronidazole in pregnancy. Br J Vener Dis 1966;42:210-12.
30. Schaefer C et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69:63-39.
31. Tavares W. Antimicrobianos na gravidez. Folha Med 1984;89:413-21.
32. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. Clin Infect Dis 1994;18:853-62.

Antimicrobianos na lactação

1. Anderson PO. Drug use during breast-feeding. Clin Pharm 1991;10:594-624.
2. Atkinson HC et al. Drus in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 1988;14:217-40.
3. Duarte-Contreras A. Drogas en la leche materna. Rev Colomb Obstet Gynec 1980;31:151-61.
4. Evaldson GR et al. Tinidazole milk excretion and pharmacokinetics in lactating women. Br J Clin Pharmacol 1985;19:503-07.
5. Forrest JM. Drugs in pregnancy and lactation. Med J Aust 1976;2:138-41.
6. Hegg R et al. Uso de fármacos na lactação. Rev Bras Med 1988;45:112-17.
7. Leophonte P. Antibiotiques au cours de la grossesse et de l'allaitement. Rev Mal Resp 1988;5:293-98.
8. Matsuda S Transfer of antbiotics into maternal milk. Biol Res Pregnancy Perinatol 1984;5:57-60.
9. Passmore CM et al. Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate. Br J Clin Pharmacol 1988;26:45-51.
10. Phillips RE et al. Quinine pharmacokinetic and toxicity in pregnant and lactating women with falciparum malaria. Br J Clin Pharmacol 1986;21:677-83.
11. Pons G et al. Nitrofurantoin excretion in human milk. Dev Pharmacol Ther 1990;14:148-52.
12. Rego JD et al. Aleitamento materno – excreção de drogas. J Pediatr (Rio J) 1985;58:447-52.
13. Snider DE Jr., Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? Arch Intern Med 1984;144:589-90.
14. Vitiello N, Conceição IS. Passagem de fármacos para o leite materno. Femina set 1982. p. 705-08.
15. Vorherr H. Drug excretion in breast milk. Postgrad Med 1974;56:97-104.

Antimicrobianos no paciente obeso

1. Albernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. Clin Pharmacokinet 1982;7:108-24.
2. Albernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. Clin Pharmacokinet 1986;11:199-213.
3. Bauer LA et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. Eur J Clin Pharmacol 1983;24:643-47.
4. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterial in obese patients. Clin Pharmacokinet 2000;38:415-26.
5. Bloin RA et al. Influence of obesity on drug disposition. Clin Pharm 1987;6:706-14.
6. Chen M et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese and extremely obese adults. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1222-27.
7. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. Clin Pharmacokinet 1993;25:103-14.

8. Cohen LG et al. Fluconazole serum concentrations and pharmacokinetics in na obese patient. Pharmacotherapy 1997;17:1023-26.
9. Consenso Latino Americano em Obesidade. Disponível na Internet em: http://www.emagrecimento.com.br. Consultado em dezembro 2004.
10. Ducharme MP et al. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. Ther Drug Monit 1994;16:513-18.
11. Geiseler PJ et al. Dosage of antituberculous drugs in obese patients. Am Rev Respir Dis 1985;131: 944-46.
12. Hollenstein UM et al. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and leas subjects following weight-adjusted dosing. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:354-58.
13. Korsager S. Administration of gentamicin to obese patients. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1980;18:549-53.
14. Newman D et al. Serum pieracillin/tazobactam pharmacokinetics in a mobidity obese individual. Ann Pharmacother 2007;41:1734-39.
15. Pai MP e Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. Phamacotherapy 2007; 27:1081-91.
16. Paiva DS et al. Obesidade. Disponível na Internet em: http://e-gerais.com/Cmga/obesidad.htm. Consultado em dezembro 2004.
17. Schwartz SN et al. col. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. J Infect Dis 1978;138:499-505.
18. Wurtz R et al. Antimicrobial dosing in obese patients. Clin Infect Dis 1997;25:112-18.

Uso Profilático dos Antimicrobianos

CAPÍTULO 10

Temos argumentado, ao longo deste livro, que o uso clínico das substâncias antimicrobianas deve visar um agente infeccioso específico e que tais medicamentos não podem ser utilizados indiscriminadamente, sob pena não só de ocorrer falha terapêutica, como de surgirem efeitos danosos para o organismo humano, possibilitando a seleção de microrganismos resistentes. Insistimos sobre a importância da identificação ou da presunção do agente agressor, de modo que se possa utilizar o antimicrobiano mais adequado para o seu combate. Tais normas de conduta, aqui resumidas, devem orientar, também, o seu uso profilático.

O termo profilaxia aplica-se ao emprego de meios para evitar doenças, entre os quais o tratamento preventivo das doenças. No caso da profilaxia antibiótica, as drogas são usadas para impedir doenças causadas por agentes sensíveis à sua ação.

A introdução dos antibióticos na terapêutica das doenças infecciosas provocou uma euforia de poder do homem sobre os micróbios, inicialmente relacionada ao emprego curativo destas drogas e logo estendida ao seu uso profilático. Esse encantamento desfez-se pouco depois, com a observação da existência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos existentes e, mais grave, com a demonstração de que as bactérias e fungos podiam desenvolver mecanismos de resistência a antimicrobianos aos quais eram sensíveis. Comprovou-se, também, que a destruição dos microrganismos saprófitas ou de baixa virulência permitia a instalação e crescimento de outros de maior virulência, resistentes às drogas. Esta última observação foi particularmente importante em relação ao uso profilático dos antibióticos em pacientes com leucemias, linfomas, agranulocitose e outras doenças debilitantes e imunossupressoras, cujos pacientes geralmente falecem em consequência de infecções bacterianas. O uso profilático de antibióticos em tais pacientes, realizado de maneira aleatória, não melhorou em nada o prognóstico, trazendo, pelo contrário, malefícios, já que facilitou a infecção por fungos e germes resistentes, selecionados pelas drogas antimicrobianas. O mesmo fato se observou em pacientes em coma, em uso de corticosteroides, diabéticos, com infecções agudas por vírus, em crianças prematuras e sob outras condições que, devido à baixa resistência orgânica, expõem os enfermos ao maior risco de infecção bacteriana.

Em relação à infecção cirúrgica, fatos semelhantes foram observados, com a agravante de que os cirurgiões passaram a transferir aos antibióticos os cuidados profiláticos aprendidos desde o tempo de Lister. Assim, passou-se a valorizar menos os cuidados de assepsia e antissepsia necessários ao ato cirúrgico, atribuindo-se aos antibióticos um papel que, em verdade, não lhes cabia. O resultado desta negligência não tardou, retornando a infecção cirúrgica a alarmar os médicos em geral, agravando o problema pela etiologia constituir-se, agora, de germes de alta virulência e selecionada resistência aos antibióticos.

Chegamos aos dias atuais, em que trabalhos conduzidos com adequada metodologia permitiram o melhor conhecimento do fenômeno da infecção, do modo de ação dos antibióticos sobre os germes, dos mecanismos determinantes da resistência bacteriana, da farmacocinética dos antibióticos, dos efeitos

colaterais das drogas. E, com este conhecimento, é possível ordenar e regularizar, dentro de uma linha científica, as condições que se beneficiam com o uso profilático dos antibióticos ou onde existe a justificativa para tal prática.

Inicialmente, torna-se necessário rever os fatores que explicam o fracasso das drogas profiláticas; em seguida, justificar a sua indicação com esta finalidade; depois, estabelecer os critérios de uso preventivo dos antibióticos, tendo em conta minimizar os efeitos prejudiciais da conduta; e, por fim, adequar a escolha das drogas às indicações preventivas em medicina clínica e cirúrgica.

RISCOS E DESVANTAGENS DO USO PROFILÁTICO DOS ANTIBIÓTICOS

O mundo dos micróbios é extraordinário, quase infinito, mesmo considerando somente o mundo bacteriano. Cada espécie de bactéria, por sua vez, apresenta características biológicas próprias, entre as quais se inclui a sensibilidade aos antimicrobianos. Ora, não existe droga antimicrobiana que seja capaz de agir sobre todas as bactérias viventes, tornando impossível, assim, a profilaxia de modo indiscriminado. Aplica-se, portanto, à profilaxia o mesmo princípio do uso terapêutico, orientado para o combate a um agente ou agentes específicos, prováveis causadores da infecção. A profilaxia realizada de modo indiscriminado está fadada ao fracasso, assim como a terapêutica indiscriminada.

O fator seguinte que explica a falha da profilaxia relaciona-se ao fenômeno da aquisição de resistência. Da mesma maneira que o uso terapêutico, o uso profilático dos antibióticos exerce uma pressão de seleção de microrganismos resistentes aos antibióticos em uso. E, ao final de algum tempo, tais germes resistentes serão os responsáveis pelas infecções no local em que a prática da profilaxia é uma constante.

O terceiro problema da profilaxia antibiótica diz respeito às modificações produzidas pelo antibiótico na microbiota normal, provocando sua redução e facilitando a infecção por germes resistentes. Sabemos que em várias partes de nosso organismo existem microrganismos residentes que fazem parte e convivem com a vida humana. Tal microbiota, complexa e variável em seus componentes, é constituída por bactérias e fungos potencialmente patogênicos para o homem, desde que fora de seu hábitat normal, ou se condições artificiais permitirem o superpovoamento do hábitat natural por um só microrganismo. Sabemos, por outro lado, que o uso de antibióticos por tempo tão curto quanto três dias pode alterar a microbiota normal, destruindo os microrganismos sensíveis, com consequente desenvolvimento dos germes resistentes ali presentes ou trazidos do meio exterior. Tais germes poderão provocar prejuízos locais ou infecção generalizada, constituindo a superinfecção, episódio sempre temido e que constitui um dos riscos com o uso dos antimicrobianos.

Por fim, uma outra resultante negativa do uso profilático dos antibióticos consiste nos efeitos colaterais de natureza tóxica, irritativa ou alérgica, possíveis de ocorrer com praticamente todos os antimicrobianos, seja com o uso terapêutico ou profilático.

Em adendo final, deve-se lembrar que os antibióticos e quimioterápicos são drogas dispendiosas e que seu uso representa um custo para o paciente ou para a instituição que o assiste. Este fator não deve representar obstáculo ao seu uso quando se trata de salvar vidas, mas deve ser levado em consideração quando se julgar a necessidade em usar um antimicrobiano.

BENEFÍCIOS E VANTAGENS DO USO PROFILÁTICO DOS ANTIBIÓTICOS

O objetivo da administração profilática de antimicrobianos é o de reduzir a morbidade e a mortalidade por infecções; a redução do tempo de internação hospitalar e, com isso, a diminuição dos custos e de riscos de infecções hospitalares; a redução de complicações não infecciosas que podem ocorrer em pacientes acamados, tais como tromboflebites e escaras; a diminuição de sequelas resultantes das infecções; a menor seleção de estirpes bacterianas resistentes devido à redução do consumo de antibióticos terapêuticos.

O uso profilático dos antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos está indicado quando existe risco importante de o indivíduo adquirir uma infecção. Esse risco deve ser ava-

liado e quantificado pelo médico, a quem cabe decidir se a importância do risco da infecção justifica a profilaxia medicamentosa e se a possível vantagem com o uso da droga suplanta os riscos envolvidos com o seu emprego.

CRITÉRIOS PARA O USO PROFILÁTICO DOS ANTIBIÓTICOS

Existem algumas situações estabelecidas em que a antibioticoprofilaxia é recomendada ou encontra indicação justificada. Veremos que nestas situações sempre se observa um risco importante, seja pela frequência ou pela gravidade em que a infecção ocorre. Seja como for, a profilaxia antibiótica deve ser sempre encarada em função do provável agente causador da infecção, e é nessas condições que deve ser realizada, não sendo indicada quando é mínimo o risco da agressão pelo agente ou quando não se tem ideia do microrganismo. É preferível o tratamento orientado contra um germe identificado do que a profilaxia indistinta que, além de ser dispensável em muitas situações, pode conduzir à seleção de agentes infecciosos resistentes. No campo da medicina clínica, no qual a maioria das infecções é causada por uma bactéria específica, como o tétano ou a meningite meningocócica, é mais fácil definir a orientação da profilaxia antimicrobiana. Já a profilaxia em cirurgia é dirigida para bactérias prováveis, que torna sua prática mais sujeita a falhas. De qualquer maneira, devem-se seguir os seguintes critérios para o êxito da profilaxia antibiótica:

- O benefício do uso do antibiótico deve ser maior que as desvantagens resultantes do seu emprego. Este benefício é quantificado não só pelo risco da ocorrência da infecção, mas também pela gravidade da infecção, se ocorrer. Exemplo desta última assertiva é a infecção em cirurgia de implante de prótese articular. O risco de haver infecção é pequeno; entretanto, devido à gravidade que representa uma infecção nessa situação cirúrgica, está indicado o uso profilático de antibióticos.
- O antibiótico prescrito deve ser ativo contra o microrganismo envolvido na gênese da infecção, preferindo-se as drogas de espectro de ação mais específico, menos tóxicas e de menor custo;
- Na profilaxia da infecção cirúrgica, existe um tempo adequado para o início do emprego do antibiótico e para a duração deste emprego. Está, hoje, estabelecido que o antibiótico deve ser iniciado no pré-operatório imediato, no começo da cirurgia, e terminado ao final do ato cirúrgico. Eventualmente, em cirurgias cardíacas, o antimicrobiano poderá ser mantido por 24 a 48 horas;
- Cabe ao médico avaliar o risco da infecção, levando em consideração fatores relacionados à capacidade de defesa do paciente (diabetes melito, desnutrição, idade, imunodeficiências), ao tempo da cirurgia (cirurgias longas predispõem à infecção) e a fatores que possam influenciar a ocorrência da infecção (sangramentos, espaços vazios).

PROFILAXIA EM MEDICINA CLÍNICA

A indicação de antimicrobianos em medicina clínica é realizada nas seguintes situações:

Febre Reumática

É clássica a indicação de antibióticos profiláticos nessa doença, desencadeada pelo estreptococo do grupo A. Indica-se a profilaxia após um surto agudo, para evitar que novas infecções estreptocócicas possibilitem recaídas da febre reumática, com o risco de agravamento das lesões cardíacas. Antes da era da profilaxia penicilínica, a possibilidade de uma primeira recaída era de 20% a 30%, caindo para 1% com a profilaxia. Utiliza-se a penicilina G benzatina na dose de 1.200.000 U, por via IM, a cada 28 dias. Como alternativa, pode-se empregar a penicilina V e a eritromicina, por via oral, embora a eficácia seja maior com a penicilin G benzatina. A penicilina V é usada na dose de 400.000 U (para adultos) ou 200.000 U (para crianças com menos de 25 kg), de 12/12 horas; a eritromicina é administrada na dose de 500 mg (para adultos) ou 250 mg (para crianças), de 12/12 horas. O tempo de manutenção da profilaxia tem sido motivo de divergência, mas em geral recomenda-se não ser inferior a cin-

co anos. Para médicos, enfermeiros, dentistas, professores e outros profissionais que lidam com doentes ou contato próximo com público, sobretudo infantil, aconselha-se a profilaxia por toda a vida profissional.

Mais recentemente, vem sendo levantada a questão de que o intervalo de quatro semanas entre as doses de penicilina G benzatina não seja capaz de manter o nível sérico adequado de penicilina para agir contra os estreptococos. Com esta consideração, têm sido propostos esquemas de profilaxia com intervalos de duas ou de três semanas entre as doses da penicilina G benzatina, o que, se por um lado dá mais garantia de eficácia, por outro lado traz a dificuldade em manter a adesão do paciente ao esquema profilático. Em que pesem estas considerações, a Organização Mundial da Saúde recomenda a profilaxia habitual, com o intervalo de quatro semanas, indicando o intervalo de três semanas se o risco de adquirir a infecção for elevado.

Endocardite Bacteriana e Infecção de Próteses Vasculares

Em 2008, a *American Heart Association* e o *American College of Cardiology* (AHA/ACC) realizaram uma profunda modificação nos critérios e indicação de profilaxia de endocardite em pacientes com doença valvular cardíaca (Nishimura e col.) Essas mudanças fundamentaram-se no fato de somente pequeno número de casos de endocardite ser prevenido por uso de antimicrobianos, sendo mais resultantes de bacteriemias fortuitas do que de procedimentos dentais ou gastrintestinais ou geniturinários. Os microrganismos mais importantes causadores de endocardite infecciosa relacionada com procedimentos orofarígeos são os estreptococos do grupo viridans. Assim, a manutenção de adequada higiene oral é a medida mais importante na prevenção de endocardite. Ademais, o risco de efeitos adversos com uso de antimicrobianos é maior do que o benefício de seu uso.

Considerando esses fatos, AHA/ACC consideram que a profilaxia da endocardite em procedimentos dentais só é indicada em manipulações envolvendo a gengiva e a região periapical dos dentes, ou perfuração de mucosa, em pacientes com condições cardíacas que têm elevado risco de apresentarem endocardite infecciosa.

São considerados pacientes de elevado risco:

a) Aqueles com válvula prostética cardíaca ou nos quais prósteses foram usadas para reparar valvas cardíacas;

b) Os com história prévia de endocardite infecciosa;

c) Aqueles com valvulopatia cardíaca após transplante cardíaco;

d) Os com doenças cardíacas congênitas específicas, que incluem: cardiopatia congênita cianótica não tratável; cardiopatia congênita reparada com material prostético; os com cardiopatia congênita tratada com prósteses nos quais persistem defeitos residuais no local ou adjacências da reparação; os transplantados de coração com regurgitação valvar resultante de valva anormal.

As diretrizes revisadas das AHA/ACC não mais recomendam profilaxia antimicrobiana da endocardite infecciosa em pacientes submetidos a procedimentos que envolvem o trato respiratório, como ecocardiografia transesofágica e broncoscopia diagnóstica, exceto em pacientes de alto risco nos quais foi feita incisão da mucosa respiratória, como amigdalectomia e adeinodectomia. Também não é recomendada a profilaxia em procedimentos gastrintestinais (GI) e geniturinários (GU), incluindo esofagogastroduodenoscopia, clister opaco e colonoscopia. Nos procedimentos GI e GU, se houver infecção, o paciente deve ser tratado previamente. Não há indicação de profilaxia de endocardite em pacientes em tratamentos dentários que envolvem injeção de anestésico em tecido não infectado, colocação, remoção ou ajuste de materiais ortodônticos, sangramento por trauma de lábios ou mucosa oral. Por fim, não há indicação de profilaxia de endocardite em pacientes com estenose aórtica ou mitral e naqueles com prolapso de válvula mitral.

Modernamente, tendo em consideração a eficácia dos antibióticos, os níveis terapêuticos obtidos, a tolerabilidade e a facilidade da aplicação prática dos antimicrobianos ativos, os regimes profiláticos recomendados pela Associação Americana de Cardiologia foram simplificados.

Esquema Profilático Padrão da Associação Americana de Cardiologia (2008)

Para qualquer paciente com elevado risco de endocardite infecciosa, amoxicilina por via oral, na dose única de 2 g, em adultos (metade da dose para crianças com menos de 30 quilos), administrada uma hora antes do procedimento. Nos pacientes que não conseguem deglutir, utiliza-se, 30 minutos antes do procedimento, a clindamicina via IM ou IV (600 mg, em adultos; 20 mg/kg, em crianças) ou a cefazolina ou a ceftrixona via IM ou IV (ambas na dose de 1 g, em adultos; 50 mg/kg em crianças).

Nos pacientes alérgicos às penicilinas, indica-se a clindamicina na dose de 600 mg (20 mg/kg, em crianças), por via oral, uma hora antes do procedimento. A azitromicina e a claritromicina, na dose de 500 mg, em adultos (ou 15 mg/kg, em crianças), e o cefadroxil e a cefalexina, ambos na dose de 2 g, em adulto (50 mg/kg, em crianças), são opções. Embora os macrolídeos e a clindamicina tenham ação bacteriostática, sua atividade profilática provavelmente relaciona-se com alterações que provocam em estruturas da superfície dos estreptococos (adesinas) responsáveis por sua aderência. Nos pacientes alérgicos que não conseguem deglutir, está indicada a administração da clindamicina na dose de 600 mg (20 mg/kg, em crianças), por via IM ou IV, 30 minutos antes do procedimento, ou a cefazolina ou a ceftrixona via IM ou IV (ambas na dose de 1 g, em adultos; 50 mg/kg, em crianças). As cefalosporinas não devem ser empregadas em pacientes alérgicos que refiram urticária, angioedema e anafilaxia com o uso de penicilinas.

Outros Esquemas Profiláticos

A Associação Britânica para Quimioterapia Antimicrobiana (Gould e col.) publicou em 2006 as diretrizes sobre a prevenção da endocardite bacteriana, com algumas diferenças em relação à Academia Americana de Cardiologia. Nos procedimentos dentários, em pacientes de risco, a dose de amoxicilina recomendada, em adultos, é de 3g, em dose única, indicando a clindamicina (600 mg) e a azitromicina (500 mg) nos alérgicos às penicilinas. Quando o enfermo não puder deglutir, é recomendada a administração de amoxicilina (ou ampicilina) 1 g ou clindamicina (300 mg) IV.

Ademais, estabeleceu conduta diferente no que concerne aos riscos de procedimentos gastrenterológicos e geniturinários. Assim, a Sociedade Britânica de Quimioterapia Antimicrobiana recomenda o uso profilático de antibióticos nos pacientes que irão se submeter a dilatação uretral, cistoscopia, ressecção prostática transuretral, biópsia prostática transretal, histerectomia vaginal, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, dilatação de esôfago, escleroterapia de varizes esofagianas, cirurgias hepática e biliares, litotripsia de cálculo renal e cirurgias envolvendo a mucosa intestinal. Considerando que os enterococos são os principais microrganismos causadores de endocardite associada com procedimentos não dentais e orais, é recomendado o emprego de ampicilina ou amoxicilina, na dose única de 1 g, IV, associada com uma dose de 1,5 mg/kg de gentamicina, IV, imediatamente antes do procedimento. Nos pacientes alérgicos às penicilinas, é utilizada a teicoplanina, na dose única de 400 mg, IV, associada com a dose de 1,5 mg/kg de gentamicina IV.

Nos pacientes com lesões orovalvulares ou próteses submetidos a procedimentos cirúrgicos em locais infectados por estafilococos (drenagem de abscessos de partes moles, cirurgia de osteomielites, artrite séptica e cirurgia e curativos cirúrgicos em queimados), recomenda-se o emprego da oxacilina (2 g, em adultos) ou da cefalotina (1 g, em adultos) por via IV, 30 minutos antes do procedimento, seguindo-se o uso da cefalexina ou similar por via oral, se indicada a terapêutica.

Ruptura Prematura da Membrana Amniótica

Na ruptura prematura da membrana amniótica ou no prolongamento do trabalho de parto por mais de seis horas após a ruptura da membrana, indica-se o uso profilático de antibióticos, com a finalidade de evitar a infecção materna e fetal. Os riscos de infecção fetal e cavitária aumentam com

a duração do prazo transcorrido após a amniotomia e com as condições de assepsia e o número de toques vaginais no acompanhamento do trabalho de parto. A profilaxia antibiótica reduz, notavelmente, a incidência de corioamnionite materna e de hemorragia intraventricular e síndrome de desconforto respiratório neonatal.

O esquema de antibióticos indicado pelo Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira é a ampicilina, 2 g de 6/6 horas, via IV, durante 48 horas, associado com azitromicina, 1 g/dia, via oral ou IV, durante três dias. A paciente será mantida com amoxicilina, 500 mg de 8/8 horas, durante cinco dias. Na paciente com alergia às penicilinas, estas são substituídas por clindamicina. Não é recomendado o emprego de amoxicilina com clavulanato, devido ao elevado risco de enterocolite necrotizante no recém-nascido medicado com esse antimicrobiano.

Para o recém-nascido em condições de ruptura prematura das membranas, é recomendada a administração de uma dose de gentamicina por via IM.

Tétano

É sabido que a profilaxia ideal do tétano é feita com a vacina antitetânica. Nem sempre, porém, um paciente com uma ferida tetanígena tem ou sabe se tem imunidade antitóxica. Nesta eventualidade, deveria ser aplicada a gamaglobulina humana hiperimune contra o tétano, a qual nem sempre é disponível. Pode-se, então, utilizar antibióticos, especialmente as tetraciclinas, em doses usuais, durante cinco dias. Como alternativa pode-se utilizar a eritromicina ou uma cefalosporina oral. A penicilina G cristalina pode ser usada nos pacientes politraumatizados que têm de permanecer hospitalizados. Alerte-se que a penicilina G benzatina não deve ser indicada para a profilaxia do tétano, pois é desprovida de valor, já que os níveis sanguíneos obtidos com esta forma da penicilina demoram a ser alcançados e são baixos e ineficazes contra o bacilo tetânico. O uso de antibióticos como profiláticos do tétano pode não ter nenhuma eficácia se a administração da droga se fizer após seis horas do traumatismo, pois, além deste prazo, há a possibilidade de o *C. tetani* ter passado à forma vegetativa e sua toxina ter atingido o sistema nervoso.

Coqueluche

Indivíduos suscetíveis em contato com pacientes com coqueluche podem adquirir a doença. A imunoglobulina humana hiperimune antipertussis não oferece proteção adequada aos comunicantes suscetíveis, estando indicado nestes casos o emprego de um antibiótico macrolídeo em doses usuais: a eritromicina durante dez dias, a claritromicina durante sete dias e a azitromicina durante três dias. O antibiótico reduz a possibilidade da infecção e diminui a gravidade nas crianças que vierem a desenvolver a doença.

Difteria

Indivíduos suscetíveis, especialmente crianças com menos de 11 anos de idade, em contato íntimo com pacientes com difteria, estão sob grande risco de adquirir a doença. Sendo assim, está indicado o uso de antibióticos ativos contra o bacilo diftérico nas crianças não imunes comunicantes com pacientes diftéricos. Habitualmente, recomenda-se a eritromicina por via oral, em doses usuais, durante sete dias.

Meningite Meningocócica e por Hemófilo

O meningococo é um microrganismo altamente contagiante, transmitido por via direta de portadores sãos e de pacientes com doença meningocócica para o hospedeiro suscetível. Essa transmissão ocorre com mais facilidade em comunicantes domiciliares ou que habitem nas mesmas instalações, tais como em creches e orfanatos, ou que permanecem em contato, durante a maior parte do dia, como os escolares da mesma sala em escolas de tempo integral. Estima-se que o risco de adquirir a infecção meningocócica seja mil vezes maior entre os contatos que vivem junto de um caso de doença meningocócica do que na população geral. Por tal motivo, indica-se a antibioticoprofilaxia para os con-

tatos íntimos de pacientes com doença meningocócica. Emprega-se a minociclina ou a rifampicina por via oral, por causarem alta concentração nas vias aéreas, preferindo-se este último antibiótico por provocar menos efeitos adversos e por ser útil tanto em adultos como em crianças. A rifampicina é usada na dose de 20 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas (600 mg a cada 12 horas, em adultos), durante dois dias. A ceftriaxona por via IM, na dose de 250 mg, em adultos, e 125 mg, em crianças, e o ciprofloxacino, para adultos, na dose única de 750 mg, por via oral, também se revelaram eficazes na erradicação do meningococo. O esquema de erradicação do meningococo também está indicado para o paciente com doença meningocócica, considerando-se que a penicilina ou o cloranfenicol utilizados no tratamento não erradicam o microrganismo da nasofaringe. A profilaxia com rifampicina ou ceftriaxona deve ser instituída logo ao início do tratamento do caso. Não há indicação para a profilaxia em comunicantes fortuitos ou médicos e outros profissionais de saúde que atendam um paciente com infecção meningocócica, exceto se houver contaminação grosseira (p. ex., respiração boca a boca).

A mesma indicação de antibioticoprofilaxia é recomendada para os comunicantes íntimos (crianças e adultos que lidam com crianças) de pacientes com meningoencefalite, artrite, pneumonia e sepse por *Haemophilus influenzae*. Utilizam-se as mesmas drogas referidas para o meningococo, preferindo-se a rifampicina, nas mesmas doses, mantida pelo prazo de dois a quatro dias.

Infecções Sexualmente Transmissíveis

O emprego profilático de antibióticos contra sífilis, cancro mole e gonorreia é indicado quando houver um contato sexual de alto risco de transmissão destas enfermidades. Atualmente, é mais recomendado em vítimas de violência sexual. Vários esquemas podem ser adotados, entre os quais a associação de azitromicina + ciprofloxacino + penicilina G benzatina, em esquema de dose única. Em crianças substitui-se a quinolona por ceftriaxona (IM) nesta prevenção.

Tuberculose

A quimioprofilaxia da tuberculose-doença tem sido recomendada em indivíduos cuja infecção recente pelo *M. tuberculosis*, demonstrada pela conversão do PPD de negativo em positivo, tenham diabetes, silicose, leucemia, linfoma ou permaneçam em hemodiálise crônica ou estejam sob terapêutica com corticosteroides e citostáticos. É indicada ainda em crianças com menos de 6 anos, expostas ao convívio familiar com doente bacilífero, e em recém-nascidos filhos de mãe com doença ativa. A profilaxia é realizada por meio da isoniazida durante seis meses, na dose de 10 mg/kg/dia, com dose máxima diária de 300 mg, em uma única tomada ao dia. Com exceção das situações acima referidas, a profilaxia não é indicada em adultos PPD forte-reatores (enduração igual ou maior que 5 mm), devido ao risco da hepatite tóxica pela isoniazida ser maior do que o risco de desenvolvimento da tuberculose. Neste caso, o indivíduo deve ser acompanhado em ambulatório com regularidade, semestralmente ou anualmente.

A quimioprofilaxia da tuberculose, utilizando a isoniazida na dose e tempo acima referidos, é também indicada em pacientes infectados pelo HIV que apresentem as seguintes condições: radiografia de tórax normal e reação ao PPD maior que 5 mm; PPD não reator ou fraco-reator que, anteriormente, era reator normal ou forte ao teste tuberculínico sem ter sido tratado; PPD forte-reator em quem era negativo anteriormente; contactantes intradomiciliares de tuberculose bacilífera. Indica-se, ainda, nos pacientes que apresentem cicatriz radiológica de tuberculose sem tratamento anterior, independentemente da reatividade ao teste tuberculínico. Em qualquer situação, a quimioprofilaxia só deve ser realizada afastada a possibilidade de tuberculose doença ativa.

Oftalmia Neonatal

A oftalmia do recém-nascido, causada pelo gonococo, é rotineiramente prevenida pela instilação de nitrato de prata a 1% nos olhos da criança ou pela aplicação de pomadas oftálmicas contendo eritromicina ou tetraciclina.

Mordeduras

A mordedura de mamíferos, inclusive do homem, e de ofídios causa, com frequência, quadros de celulite, linfangite e abscessos produzidos por estreptococos, estafilococos, bactérias anaeróbias, *Eikenella corrodens* (nas mordeduras humanas) e *Pasteurella multocida* (nas mordeduras de animais). O quadro clínico pode evoluir para à mionecrose, gangrena e sepse. Os estreptococos, *Eikenella corrodens, P. multocida* e germes anaeróbios da flora bucal e da pele em geral são sensíveis às penicilinas, mas o estafilococo é habitualmente resistente às mesmas. A *Eikenella corrodens* costuma ser resistente às cefalosporinas.

Nas mordeduras de animais, as cefalosporinas orais da primeira geração ou a associação de amoxicilina com ácido clavulânico constituem uma boa alternativa para a profilaxia, por agirem contra os estreptococos, anaeróbios, *P. multocida* e os estafilococos produtores de penicilinase. Entretanto, nas mordeduras humanas, as cefalosporinas podem falhar, devido à resistência da *E. corrodens*. Dessa forma, a melhor alternativa nas mordeduras humanas, como nas animais, consiste na administração, durante três a cinco dias, por via oral, da amoxicilina associada ao clavulanato. Porém, nos casos de maior gravidade, com mordeduras múltiplas e extensas, é mais prudente a administração por via IV da penicilina G cristalina associada à oxacilina, durante três a cinco dias.

Infecção em Pacientes Neutropênicos. Descontaminação Seletiva

Pacientes neutropênicos, com número de granulócitos inferior a 500 células/ml de sangue, em decorrência de quimioterapia antineoplásica (leucemia), terapêutica imunossupressora (transplante de órgãos), agranulocitose e aplasia medular desenvolvem infecções com grande facilidade devido à imunodepressão. Vários microrganismos podem ser causadores destas infecções, particularmente os bacilos gram-negativos entéricos, *Pseudomonas aeruginosa, Pneumocystis carinii* e *Candida albicans.* Em razão do alto risco de infecção nestes enfermos, diversos esquemas de profilaxia antimicrobiana têm sido propostos. A profilaxia total com drogas contra bactérias, protozoários e fungos só apresenta eficácia se o paciente for mantido em isolamento total, em ambiente esterilizado, com utilização de material esterilizado e recebendo alimentação esterilizada. Tal prática é difícil de ser conseguida, mesmo em centros mais avançados.

Considerando-se que a porta de entrada de infecção nestes casos é predominantemente intestinal e que os bacilos gram-negativos, inclusive a *Pseudomonas aeruginosa*, figuram entre os principais germes causadores da infecção, procura-se reduzir a microbiota aeróbia intestinal, preservando-se a anaeróbia. Isto porque a presença das bactérias anaeróbias interfere com a colonização do intestino por bactérias aeróbias potencialmente patogênicas, constituindo o fenômeno chamado de resistência à colonização. Esse método profilático é conhecido como descontaminação seletiva do aparelho intestinal.

A profilaxia utiliza drogas ativas contra bacilos gram-negativos entéricos e para a prevenção da candidíase oral, esofágica e intestinal, e deve ser mantida durante todo o período da neutropenia. Mais frequentemente, os autores recomendam a associação do sulfametoxazol (800 mg) com a trimetoprima (160 mg), por via oral, a cada 12 horas, acrescida da administração da nistatina, na dose de um milhão de unidades de 6/6 horas, também por via oral. O cetoconazol ou o itraconazol, ou o fluconazol, na dose de 200 mg, em dose única diária, são alternativas à nistatina. As quinolonas, especialmente o ácido pipemídico, o norfloxacino, o ofloxacino, também são utilizadas na descontaminação seletiva do trato digestório, apresentando resultados semelhantes ou superiores à associação do sulfametoxazol à trimetoprima ou de vancomicina associada à polimixina. Considerando-se, porém, que as modernas fluoroquinolonas constituem uma das opções terapêuticas para o tratamento de infecções em pacientes imunocomprometidos e que seu uso abusivo pode acelerar a seleção de microrganismos resistentes a sua ação, questiona-se a necessidade de preservar as fluoroquinolonas, evitando o seu uso na profilaxia.

Um fator adicional para a prevenção da infecção pela *Pseudomonas aeruginosa* no neutropênico é a recomendação para o paciente não ingerir vegetais crus (saladas) e frutas com casca.

Infecção em Pacientes Admitidos em Unidades de Tratamento Intensivo

Pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo (UTI) apresentam elevado risco de adquirir infecção ou sofrer superinfecções. Em particular, pacientes cirúrgicos ou com traumatismos, queimaduras, icterícia e obstrução intestinal, com frequência, desenvolvem infecção pulmonar ou sepse, causadas por bacilos gram-negativos entéricos. Dentre as possíveis causas destes eventos, recentes estudos têm valorizado a translocação bacteriana, isto é, o movimento de bactérias entéricas através da barreira epitelial e sua disseminação para os gânglios linfoides mesentéricos e para órgãos distantes. Dessa maneira, a microbiota aeróbia gram-negativa intestinal exerceria importante papel na patogênese da infecção hospitalar em pacientes com doenças graves admitidos por longo tempo em UTI. O mesmo fenômeno foi descrito em adultos, neonatos e crianças recebendo nutrição parenteral prolongada. Tendo em vista esse fato, a descontaminação seletiva do intestino vem sendo proposta como medida de prevenção da infecção nesses pacientes, assim como é realizada em pacientes neutropênicos. Os regimes de tratamento propostos são administrados a pacientes que presumidamente permanecerão mais de 48 horas na UTI, devendo continuar em uso durante o tempo de permanência na unidade.

Resultados satisfatórios, com redução na incidência de infecção hospitalar, têm sido observados com o emprego da associação de colistina (2 milhões de unidades), tobramicina (80 mg) e anfotericina B (500 mg) em solução, através de sonda nasogástrica, a cada quatro horas, e também a aplicação de uma pasta contendo os mesmos antimicrobianos na concentração a 2% na mucosa da boca e orofaringe, nariz, ânus e vagina. Outro regime de descontaminação seletiva é constituído por uma pasta contendo 2% de colistina, 2% de gentamicina e 100.000 U de nistatina em cada grama (Orobase® = Colgate, USA), aplicada na mucosa bucal, quatro vezes ao dia, e a administração de 10 ml de uma suspensão contendo colistina (100 mg), gentamicina (80 mg) e nistatina (2 milhões U) quatro vezes ao dia, por via oral, ou por sonda nasogástrica. Alguns autores recomendam acrescentar a estes regimes de uso tópico de mistura de antimicrobianos o emprego sistêmico da cefotaxima ou da cefuroxima, por via parenteral, em doses plenas, durante os três ou cinco dias iniciais de permanência na UTI. Por fim, a descontaminação seletiva do tubo digestório pode ser realizada com o emprego de uma suspensão contendo 500 mg de norfloxacino (20 mg/ml), a cada oito horas, e nistatina, na dose de um milhão de unidades (100.000 U/ml), a cada 6 horas, por sonda nasogástrica ou por via oral.

Em que pese a redução na colonização e na ocorrência de infecção observada em pacientes mantidos em UTI com o emprego da descontaminação seletiva do trato digestório, o benefício na mortalidade é menos claro e esta conduta, se administrada por tempo prolongado, é acompanhada do risco de superinfecção por microrganismos primariamente resistentes e de seleção e indução de resistência entre as bactérias endógenas.

Epidemias em Berçários

Surtos de infecção por estafilococos, estreptococos do grupo A e coliformes em berçários são resultantes de falhas nas condições de assepsia local ou do material utilizado, ou da presença de portadores entre o pessoal que atua na unidade. As medidas preventivas incluem o fechamento da unidade e estudo das causas (exames do pessoal de saúde, revisão do sistema fornecedor de água e do material utilizado, inclusive material de limpeza). Na impossibilidade do fechamento do berçário, se houver doença estafilocócica, recomenda-se a administração de oxacilina ou cefalexina, por via oral, enquanto permanecerem no local; se a infecção é pelo estreptococo beta-hemolítico, as crianças serão medicadas com penicilina V por via oral; nos casos de diarreia por coliformes, institui-se a profilaxia com colistina (15 mg/kg/dia), via oral, fracionada de 6/6 horas, ou um aminoglicosídeo por via oral.

Esplenectomia em Crianças

Pacientes submetidos à esplenectomia, principalmente crianças, apresentam risco de sofrer infecções fulminantes pelo pneumococo e, mais raramente, por meningococos e hemófilos. Com a finalidade de serem evitadas infecções pelo pneumococo e pelos hemófilos, foram desenvolvidas vacinas bastante eficazes contra estes patógenos, mas de custo elevado e nem sempre disponíveis em serviços públicos de saúde. Devido ao risco e à gravidade da infecção pneumocócica em crianças esplenectomizadas (cirurgia indicada em casos de púrpura trombocitopênica idiopática, esferocitose, tumor esplênico e outros), e na impossibilidade de empregar a vacina antipneumocócica, recomenda-se a administração profilática da penicilina G benzatina na dose de 600.000 ou 1.200.000 U, por via IM, a cada três semanas, durante dois anos após a cirurgia. A penicilina V por via oral, em doses de 200.000 a 400.000 U, a cada 12 horas, é uma alternativa; a amoxicilina, na dose de 20 mg/kg/dia, fracionada em duas doses diárias, é uma opção melhor em crianças abaixo de cinco anos de idade, por sua atividade contra os hemófilos. Entretanto, estas condutas necessitam ser revisadas, considerando-se a frequência cada vez maior de pneumococos e hemófilos resistentes às penicilinas na comunidade.

Infecção Urinária Recorrente

Infecção urinária recorrente é a ocorrência de três ou mais episódios de infecção urinária sintomática no período de um ano ou duas no período de seis meses, após ter havido a resolução do episódio anterior. Mais frequentemente ocorre na mulher e é comum na gestante, na idosa e na criança. Resulta, habitualmente, de reinfecção por um novo patógeno (usualmente, *E. coli*); raramente é devida à persistência nas vias urinárias da bactéria que casou um episódio prévio. Contudo, essa última hipótese é observada especialmente em homens, pela localização da bactéria na próstata. Também é possível em pacientes com cálculos renais. Nas mulheres com vida sexual ativa, a relação sexual é o principal fator da recorrência de ITU; mas, pode haver outros fatores, como cistocele, higiene precária, deficiência hormonal de estrogênios, cálculo renal.

Para evitar a recorrência podem-se utilizar três estratégias de uso de fármacos: pós-coito, contínuo, autoadministrado (Tabela 10.1).

A administração após a relação sexual está indicada nas mulheres que nitidamente relacionam a recorrência com o coito. Uma dose plena do antimicrobiano é tomada pela paciente após (ou pouco antes) da cópula. Evidentemente, é uma estratégia adequada em mulheres que têm relações sexuais esporádicas, não se aplicando às que se relacionam sexualmente com frequência diária. A eficácia do método independe do tipo de fármaco utilizado, desde que o microrganismo seja sensível. A profilaxia com uso contínuo é realizada com a nitrofurantoína. É o fármaco que melhor atende ao desejado, com eficácia comprovada, risco inexpressivo de efeitos adversos, comodidade posológica de um comprimido ao dia e cuja utilização prolongada não se tem acompanhado de aumento de resistência bacteriana. A paciente é instruída a ingerir o medicamento uma vez ao dia, preferentemente à noite, durante seis meses a um ano. Embora

Tabela 10.1
Quimioprofilaxia da Infecção Urinária Recorrente

Quimioprofilaxia Pós-coito – Dose única
Cotrimoxazol – 80 + 400 mg/dose
Nitrofurantoína – 100 mg/dose
Norfloxacino – 200 mg/dose
Ciprofloxacino – 250 mg/dose
Quimioprofilaxia Contínua
Nitrofurantoína – 100 mg/24 h
Automedicação
Cotrimoxazol – 80 + 400 mg/12 h – 3 dias
Norfloxacino – 200 mg/12 h – 3 dias
Nitrofurantoína – 100 mg/12 h – 5 dias
Ciprofloxacino – 250 mg/12 h – 3 dias

seja a metodologia de prevenção de recorrência de ITU mais utilizada, não é a ideal, exatamente pela possibilidade de poder selecionar em longo prazo microrganismos resistentes.

A profilaxia pela autoadministração de fármacos ativos é a estratégia ideal, na qual a paciente inicia o tratamento antimicrobiano ao reconhecer o início dos sintomas da cistite. Não é necessário exame de urina e a paciente dever receber prescrições para três dias de uso do medicamento selecionado pelo médico. É uma metodologia que depende da motivação, da capacidade de entendimento e da habilidade da paciente, mas é a mais adequada por limitar o uso de antimicrobiano à situação em que ele é necessário e, com isso, reduzir a pressão de seleção de germes resistentes. A paciente deve ser alertada para procurar atendimento médico se não houver resolução da sintomatologia dentro de 48 horas, para receber nova orientação.

Na gestante, a profilaxia de infecção recorrente é recomendada, utilizando-se as mesmas estratégias da mulher não gestante, mas o fármaco preferencial é a nitrofurantoína.

Peste e Leptospirose

Nestas duas doenças de fácil transmissibilidade e elevada gravidade, pessoas expostas ao risco de sua aquisição devem receber profilaxia antimicrobiana. No caso da peste, o risco da aquisição da infecção ocorre entre os comunicantes íntimos dos enfermos, seja pela possibilidade de transmissão direta nas formas pneumônicas ou por meio de pulgas infectadas presentes no meio ambiente. Recomenda-se o emprego de tetraciclina na dose de 15 mg/kg/dia, fracionada em quatro tomadas diárias, durante sete dias, ou a sulfadiazina (1 g de 6/6 horas, em adultos), ou o sulfametoxazol associado à trimetoprima pelo mesmo período de tempo.

Em relação à leptospirose, a quimioprofilaxia pode ser indicada para indivíduos expostos ao alto risco de infecção em regiões endêmicas. Tal situação existe quando, em locais e regiões onde a doença é endêmica, ocorre a possibilidade da transmissão de leptospiras pelo contato prolongado da pele e mucosas com águas contaminadas com urina de roedores, o que acontece fortuitamente em enchentes. Nestes casos, está indicado o emprego da doxiciclina na dose de 100 mg, duas vezes ao dia, durante três a cinco dias, ou a administração da penicilina G benzatina na dose de 1.200.000 U, em duas injeções, por via IM, aplicadas com intervalo de cinco dias. Para trabalhadores que exerçam atividades em locais de risco constante da transmissão, a prevenção pode ser realizada com a doxiciclina em dose única semanal de 200 mg.

Malária

Há longo tempo, a profilaxia da malária tem sido realizada com medidas de combate aos anofelinos com inseticidas, uso de roupas apropriadas, telagem das portas e janelas, e utilização de mosquiteiros e repelentes, para evitar a picada dos mosquitos. Recomendava-se, também, o emprego de quimioterápicos, e, classicamente, era utilizada a cloroquina na dose única semanal de 5 mg/kg (300 mg/semana, em adultos), por todo o tempo de permanência na área malarígena e por mais seis semanas após a saída da área. Nos dias atuais, a cloroquina, com frequência, mostra-se ineficaz como droga profilática ou terapêutica na malária causada pelo *P. falciparum*, devido à elevada resistência desta espécie a esse antimalárico no Brasil e em diferentes países da África e Ásia. As drogas opcionais, o proguanil, a amodiaquina e a associação de sulfadoxina com pirimetamina, são, também, ineficazes nos parasitas resistentes. Por tal motivo, na quimioprofilaxia da malária está indicada a mefloquina, administrada semanalmente na dose de 5 mg/kg, dose máxima de 250 mg/semana, iniciando-se uma semana antes da entrada na área endêmica e mantida durante a permanência e por mais quatro semanas após a saída da área. A doxiciclina, na dose de 100 mg, semanalmente, é uma alternativa à mefloquina. Esta é contraindicada em crianças com menos de três meses de idade e no primeiro trimestre da gestação; a doxiciclina é contraindicada em crianças até a adolescência. Os indivíduos devem ser alertados para a possível falha da quimioprofilaxia e orientados a buscar imediato atendimento médico se ocorrer quadro febril.

Infecção pelo *Pneumocystis jiroveci* em Pacientes Imunocomprometidos

A primeira indicação de quimioprofilaxia contra a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jiroveci* consistiu no emprego da associação do sulfametoxazol com a trimetoprima (cotrimoxazol) em crianças sob quimioterapia para leucemia. Tais pacientes apresentam elevado risco de ocorrência desta infecção, superior a 15% em um ano de acompanhamento. Aquela associação de drogas deve ser mantida enquanto durar a terapêutica da doença maligna, podendo prolongar-se por mais de dois anos. Da mesma maneira, pacientes submetidos a transplante de fígado e de coração, que apresentam 3% a 11% de risco de infecção por esse microrganismo nos primeiros seis meses após o transplante, beneficiam-se do uso profilático do cotrimoxazol (800 mg da sulfa e 160 mg da trimetoprima) três vezes por semana, durante, pelo menos, três meses.

Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), estima-se que 80% a 90% dos não tratados com drogas antirretrovirais irão apresentar infecção pelo *P. jiroveci*. O risco de infecção primária pelo parasita em pacientes com contagem de linfócitos CD4 inferior a 200/mm^3 situa-se entre 8% e 13%, em seis meses, entre 18% e 24%, em 12 meses, e entre 33% e 39%, em 36 meses. O risco é menor quando a contagem de CD4 estiver acima de 350/mm^3. Nos pacientes que já tiveram um episódio de pneumonia pelo *P. jiroveci*, mesmo sob terapêutica, o risco de recorrência da infecção é de 31%, em seis meses, e de 66%, em 12 meses. Considerando-se essas informações, a profilaxia primária contra a pneumonia pelo *P. jiroveci* é indicada em pessoas infectadas com o vírus HIV que apresentem contagem de CD4 inferior a 200/mm^3 ou inferior a 20% do total de linfócitos. A profilaxia secundária é recomendada para todos os pacientes com história prévia de pneumocistose. Crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV devem receber a profilaxia a partir da 4ª semana de vida, mantida até que se comprove não terem a infecção. Nas crianças infectadas, a profilaxia deve ser mantida até completarem um ano de idade, quando a manutenção do esquema profilático ficará condicionada ao nível de CD4.

O cotrimoxazol constitui o mais eficiente esquema de profilaxia da pneumocistose em pacientes infectados pelo HIV. Em adultos, emprega-se a dose única diária de 160 mg de trimetoprima com 800 mg de sulfametoxazol (um comprimido reforçado), por via oral, durante os sete dias da semana, de maneira contínua. Um regime alternativo é o do cotrimoxazol, em dose reforçada, três vezes por semana. Em crianças, a dose é de 20 a 30 mg/kg/dia, calculada em relação à sulfa, fracionada de 12 em 12 horas, diariamente ou três vezes por semana, em dias alternados. O regime de profilaxia com o cotrimoxazol diariamente não é, porém, tolerado por grande número dos pacientes, que apresentam efeitos adversos manifestados por intolerância digestória, febre, erupções, prurido, pancitopenia e alterações da função hepática. A administração do medicamento durante três dias da semana é referida como igualmente eficaz, com a vantagem da redução dos efeitos adversos. Ambos os regimes são úteis para a profilaxia primária e secundária da pneumocistose.

A associação da sulfadiazina com pirimetamina apresenta atividade antipneumociste e é similar em eficácia à determinada pelo cotrimoxazol. Dessa maneira, pacientes sob terapêutica curativa ou supressiva para a toxoplasmose com as referidas drogas apresentam risco mínimo de desenvolver pneumonia pelo *P. carinii* e não precisam utilizar outros medicamentos profiláticos contra este parasita. Esta assertiva não se aplica aos enfermos com toxoplasmose sob tratamento com clindamicina e pirimetamina, pois esta associação tem falhado na profilaxia da infecção pelo *P. jiroveci* em pacientes com AIDS. A associação da sulfadoxina com pirimetamina, administrada duas vezes por semana, tem ação preventiva contra a pneumocistose e a toxoplasmose cerebral em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (ver item seguinte).

Outras drogas têm sido propostas em regimes alternativos de prevenção da pneumocistose, a saber:

a) dapsona, isolada na dose diária de 100 mg ou administrada uma vez por semana na

dose de 200 mg, associada à pirimetamina (75 mg) e ácido folínico (25 mg);

b) pentamidina (isetionato), por via IV, na dose de 4 mg/kg (300 mg/adulto), mensalmente;

c) pentamidina, sob a forma inalatória, em aerossol, por meio de nebulizadores próprios (Respigard II, Fison ultrassônico), na dose de 300 mg, mensalmente;

d) atovaquona, na dose diária de 1.500 mg, fracionada em três tomadas;

e) clindamicina 600 mg, associada a primaquina 15 mg, em dose diária oral.

A eficácia da pentamidina IV, administrada uma vez por mês, é similar à do cotrimoxazol. A pentamidina inalatória tem eficiência menor, pois este método não oferece proteção contra a pneumocistose localizada em lobos pulmonares superiores e não protege, podendo facilitar a disseminação extrapulmonar do *P. jiroveci*. Ademais, os pacientes asmáticos e os grandes fumantes podem não tolerar o aerossol de pentamidina.

Nos pacientes sob terapia com drogas antirretrovirais que apresentam melhoria de seu estado imunitário, com elevação de células CD4 no sangue e mantida a contagem destas células acima de 200/mm^3 por pelo menos três meses, a profilaxia da pneumonia pelo *P. jiroveci* pode ser interrompida.

Toxoplasmose em Pacientes Imunocomprometidos

Nos indivíduos imunocomprometidos que são soronegativos para a toxoplasmose, o risco de adquirir a primoinfecção é prevenido por recomendações para que não comam carne crua ou malpassada e vegetais crus, não mexam em terra sem a proteção de luvas e seja evitado o contato com gatos. Os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida, que apresentem linfócitos CD4 em número inferior a 100/mm^3, têm risco de 10% a 50% de contrair encefalite pelo *Toxoplasma gondii*, sendo este risco 27 vezes maior nos indivíduos soropositivos (indicando infecção crônica latente pelo *T. gondii*) do que nos soronegativos. Um estudo em Nova Iorque estimou em 28% a probabilidade de ocorrer encefalite toxoplásmica no prazo de dois anos após o diagnóstico nestes pacientes com sorologia positiva para o *T. gondii.* Considerando-se esse risco, a profilaxia medicamentosa, visando a evitar a encefalite e a pneumonite toxoplásmica, deve ser considerada nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana com contagem de linfócitos CD4 inferior a 100 células/mm^3 (profilaxia primária); da mesma maneira, a profilaxia está indicada nos pacientes com AIDS que desenvolveram a encefalite pelo toxoplasma (profilaxia secundária). Nestes, será instituída a terapêutica supressiva após a recuperação do enfermo, para evitar a recorrência da doença.

A profilaxia primária é realizada, preferencialmente, com a associação de 160 mg de trimetoprima com 800 mg de sulfametoxazol (um comprimido reforçado), em dose única diária, em adultos. Crianças receberão a medicação na dose de 20 a 30 mg/kg/dia em sulfa. A profilaxia secundária consiste na associação de sulfadiazina, na dose de 2 g, à pirimetamina, na dose de 25 mg, e o ácido folínico, na dose de 15 mg, administrados três vezes por semana. Outros regimes alternativos são a associação sulfadoxina (500 mg) e pirimetamina (25 mg), administrada duas vezes por semana, e a associação de dapsona, na dose de 50 mg/dia, com pirimetamina, na dose de 50 mg, uma vez por semana, e ácido folínico, na dose de 25 mg por semana.

Nos pacientes alérgicos aos derivados sulfamídicos e às sulfonas, tem sido empregada a clindamicina por via oral, na dose de 300 a 600 mg, a cada seis horas, associada com a pirimetamina, na dose de 25 a 50 mg/dia. Crianças receberão a clindamicina, na dose de 20 a 30 mg/kg/dia, e a pirimetamina, na dose de 1 mg/kg/dia até o máximo de 25 mg/dia. É recomendável o emprego associado de ácido folínico na dose de 5 a 10 mg, três vezes por semana. Entretanto, a eficácia da clindamicina é menor. Nos pacientes que apresentam elevação dos níveis de CD4, com contagem de células superior a 200/mm^3, a profilaxia poderá ser suspensa de modo similar ao da pneumocistose.

A profilaxia contra a toxoplasmose está também indicada nos transplantes de órgãos (coração, pulmão, fígado) quando o receptor é soronegativo, e o órgão transplantado procede

de um doador soropositivo. Nesta circunstância, existe risco superior a 50% de transmissão da toxoplasmose ao receptor. Não é claro o esquema profilático ideal, mas habitualmente é recomendado esquema similar ao da profilaxia da pneumocistose, isto é, a administração da associação sulfametoxazol (800 mg) com trimetroprima (160 mg) três vezes por semana, durante três meses. Em situações de maior risco (uso de anticorpos antilinfócitos mono ou policlonais), pode ser associada a pirimetamina, na dose de 25 mg, ao esquema profiláticos.

Criptococose em Pacientes Imunocomprometidos

Os enfermos infectados pelo HIV que se recuperaram de meningite causada pelo *Cryptococcus neoformans* apresentam um risco de recorrência da doença em torno de 4,7%, em um ano, a 7,1%, em três anos. Com o emprego de terapia supressiva, este risco foi reduzido para 0,3% e 0,9%, respectivamente. Dessa maneira, é também recomendada, nestes pacientes, a profilaxia prolongada com fluconazol na dose de 200 mg/dia (5 mg/kg/dia em crianças). Alternativamente, os pacientes podem ser medicados com itraconazol em dose similar à do fluconazol, ou com anfotericina B na dose de 1 mg/kg (50 mg em adultos), por via IV, semanalmente. A anfotericina B deve ser a droga de escolha nos pacientes sob terapia para tuberculose com rifampicina, devido à interação destes antibióticos com os azóis. A suspensão da terapia supressiva será realizada quando o enfermo mantiver níveis de CD4 superiores a 200 células/mm^3 por seis meses.

Citomegalovirose em Pacientes Imunocomprometidos

A infecção pelo vírus citomegálico é extremamente comum na população em geral, e mais de 90% dos indivíduos infectados pelo HIV apresentam anticorpos contra o vírus. Nos pacientes com contagem de células CD4 inferior a 250/mm^3, estima-se em 15%, no prazo de dois anos, o risco de ocorrência de doenças causadas pelo citomegalovírus, manifestadas, sobretudo, como retinite, enterite, esofagite, encefalite e pneumonite. Habitualmente, não se recomenda a profilaxia primária na infecção pelo citomegalovírus em pacientes com infecção pelo HIV, mas o tratamento preventivo secundário é indicado a todos os enfermos que desenvolveram um quadro clínico causado por este vírus. O ganciclovir é a droga mais frequentemente utilizada na prevenção das recorrências da citomegalovirose-doença, administrado, com os devidos cuidados, na dose de 5 mg/kg/dia, por via IV, durante cinco a sete dias da semana. Em crianças, o ganciclovir pode ser prescrito na dose de 10 mg/kg/dia, três vezes por semana. Alternativamente, pode ser empregado o foscarnet, na dose de 90 a 120 mg/kg/dia, administrado com os devidos cuidados por via IV, durante os sete dias da semana.

Mais recentemente, surgiram novas opções de terapia de manutenção da citomegalovirose, constituídas pelo valganciclovir oral, o implante intraocular de ganciclovir em pacientes com retinite pelo vírus e o emprego do cidofovir. O valganciclovir, um derivado do ganciclovir administrado por via oral, é eficaz na dose diária de 900 mg. A colocação de um dispositivo contendo o ganciclovir na câmara vítrea do olho tem a vantagem de reduzir a toxicidade sistêmica da droga e permitir sua ação profilática durante longo tempo com uma única aplicação. O implante é realizado com anestesia local, em cirurgia ambulatorial, tendo vida útil de cinco a oito meses, quando deverá ser colocado novo implante. Entre os riscos desta prática, situam-se as hemorragias e o descolamento de retina. O cidofovir é uma nova droga ativa contra o vírus citomegálico, que tem meia-vida longa, permitindo seu emprego na profilaxia de recorrências da doença citomegálica a cada 15 dias. É administrado por via IV, na dose de 5 mg/kg, de 15/15 dias, devendo ser realizado acompanhamento da função renal e hematológica do enfermo.

Nos pacientes sob terapia com drogas antirretrovirais, que apresentam melhoria de seu estado imunitário, com elevação de células CD4 no sangue e mantida a contagem destas células acima de 150/mm^3 por pelo menos três meses, a profilaxia da doença citomegálica pode ser interrompida. Nos pacientes com lesão retiniana, é pequeno o risco de recorrên-

cia, possibilitando a suspensão da droga desde que o paciente permaneça sob controle oftalmológico, as lesões estejam cicatrizadas e a visão contralateral esteja adequada. Caso a lesão recrudesça, o paciente deve ser tratado e voltar ao regime de prevenção. O risco de infecção pelo citomegalovírus em pacientes transplantados será discutido adiante, no item sobre profilaxia em transplante de órgãos.

Profilaxia Secundária de Outras Infecções Oportunistas no Paciente Infectado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Pacientes imunocomprometidos pelo HIV, com contagem de CD4 no sangue inferior a 200 células/mm^3, encontram-se sob o risco de apresentar quadros clínicos decorrentes de infecções por microrganismos oportunistas. Para evitar o surgimento de doenças causadas por tais agentes, indicam-se medidas preventivas primárias e secundárias, como já referidas para o *P. carinii, M. tuberculosis* e o *T. gondii*. Em relação a outros agentes, habitualmente, indica-se somente a profilaxia secundária, ou seja, nos pacientes que tiveram manifestações clínicas da infecção. Tal prática é recomendada nas infecções pelo *Mycobacterium avium-intracelullare, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis* e, em certas condições, *Candida albicans*.

Os pacientes que apresentam recorrências graves de candidíase esofagiana e intestinal devem receber terapêutica supressiva por longo tempo. Indica-se o fluconazol, na dose diária de 100 mg (5 mg/kg/dia em crianças), ou o cetoconazol, em igual dose, ou anfotericina B, na dose de 1 mg/kg (50 mg em adultos) por via IV, com os devidos cuidados de administração, semanalmente.

Pacientes com imunodepressão grave causada pelo HIV, com contagem de células CD4 inferior a 75 a 50/mm^3, apresentam elevado risco de infecção disseminada pelo complexo do *Mycobacterium avium-intracelullare* (MAC). No sentido de evitar a ocorrência dos quadros graves da infecção por esta micobactéria, é recomendada a profilaxia primária nos enfermos com CD4 inferior a 75 células/mm^3 e a profilaxia secundária nos pacientes com doença comprovada pelo MAC. Na profilaxia primária em adultos, é recomendada a rifabutina, na dose de 300 mg/dia, ou a claritromicina, na dose de 500 mg, de 12/12 horas, ou a azitromicina, na dose de 500 mg, três vezes por semana ou 1.200 mg, semanalmente. Na profilaxia secundária em adultos, é recomendado o uso da claritromicina (1 g/dia) ou da azitromicina (500 mg/dia) associadas ao etambutol (1.200 mg/dia) ou ciprofloxacino (1 g/dia) ou ofloxacino (800 mg/dia). Crianças receberão doses correspondentes. A profilaxia primária e secundária pode ser descontinuada nos pacientes que respondem à terapêutica antirretroviral com elevação da contagem de células CD4 para níveis superiores a 100/mm^3, mantida por um prazo superior a três meses na primária, ou seis meses, na secundária.

Nos pacientes infectados pelo HIV que desenvolveram quadro clínico de histoplasmose ou paracoccidioidomicose, é recomendável a manutenção de terapia supressiva para evitar a recorrência da doença. O itraconazol é ativo no combate destas micoses sistêmicas e utilizado na dose de 200 mg/dia na prevenção das recaídas. A anfotericina B, na dose de 1 mg/kg/dia, dose máxima de 50 mg/dia, via IV, administrada uma vez por semana, é uma alternativa. Na paracoccidioidomicose, o cetoconazol e o cotrimoxazol podem, também, ser utilizados. A terapia supressiva poderá ser suspensa nos pacientes que melhoram seu estado imunitário, com CD4 acima de 200 células/mm^3, com a terapia antirretroviral.

Nos pacientes que apresentaram manifestações clínicas de criptosporidiose, microsporidiose, isosporíase, herpes simples e herpes-zóster, habitualmente, não se recomenda o tratamento supressivo, estando indicado o tratamento do quadro agudo, quando se manifestar. Não existe consenso sobre o uso de cotrimoxazol para a prevenção de infecção bacteriana entérica ou respiratória, ou do tiabendazol para a prevenção de estrongiloidíase.

Outras Situações Clínicas nas quais a Profilaxia Antimicrobiana Pode Ser Útil

Em algumas outras situações clínicas, a eficácia da profilaxia antimicrobiana não está perfeitamente estabelecida ou existe discor-

dância entre diferentes autores, não sendo, por isso, rotineiramente recomendada.

Na erisipela de repetição, acompanhada de alterações tróficas dos linfáticos subcutâneos, alguns autores recomendam a administração profilática da penicilina G benzatina, ou da penicilina V, durante cinco anos após a cura do segundo episódio. O esquema é semelhante ao recomendado para a febre reumática. A eritromicina e a claritromicina, na dose de 500 mg/dia, e a azitromicina, na dose de 250 mg/dia, são alternativas nos pacientes alérgicos à penicilina. Não existe, porém, consenso a respeito desta conduta.

Em países de clima temperado, diversos autores preconizam a administração de tetraciclinas, ampicilina ou cotrimoxazol durante os meses de inverno a pacientes que apresentem doença pulmonar obstrutiva crônica. Esta conduta não é, também, seguida uniformemente, havendo os que preferem o tratamento precoce das agudizações da infecção pulmonar.

Alguns estudos indicam a profilaxia antibiótica com tetraciclinas ou cotrimoxazol a indivíduos procedentes de países desenvolvidos que viajam para países do Terceiro Mundo. A finalidade é a prevenção da diarreia por *Escherichia coli* enterotoxinogênica (diarreia dos viajantes), adquirida pela contaminação de água e alimentos em razão das precárias condições de higiene e saneamento. Aqui, também, não existe consenso, preferindo alguns autores o tratamento do quadro diarreico, se surgir.

Pacientes com cirrose apresentam risco maior de quadros infecciosos, como peritonite bacteriana espontânea, infecções respiratórias e urinárias e sepse. A peritonite bacteriana espontânea é a complicação infecciosa mais frequente, estimando-se sua ocorrência nestes enfermos em 29% por ano. Com a finalidade de evitar este quadro clínico, tem sido recomendado o emprego de antimicrobianos visando à descontaminação seletiva do intestino. O cotrimoxazol e o norfloxacino, administrados prolongadamente, previnem o aparecimento da infecção peritoneal por gram-negativos. Por outro lado, aumentam a possibilidade de infecção por estafilococos e por microrganismos resistentes. Também em pacientes com cirrose e hemorragia gastrintestinal, o uso profilático de antimicrobianos, por curto período, reduz a ocorrência de infecção intestinal, peritonite bacteriana e sepse.

PROFILAXIA EM MEDICINA CIRÚRGICA

Muito se tem escrito sobre o uso profilático de antibióticos em cirurgia. Certamente, ainda há muito que se escrever. No entanto, alguns princípios fundamentais permanecem imutáveis. Desde anos atrás, cirurgiões notáveis alertam sobre a necessidade de critérios para o emprego dos antimicrobianos como profilático em cirurgia. Já em 1956, Pedro Abdala dizia: "Deve-se ter em mente que os antibióticos não suprem os cuidados habituais de assepsia e anti-sepsia, nem dispensam os princípios fundamentais de tratamento das infecções cirúrgicas. Continua imperiosa a necessidade de remoção e drenagem de coleções purulentas e de todos os focos de tecidos em desagregação. A experiência tem demonstrado que os antibióticos não podem ser usados ao azar, já que seu poder antibacteriano pode causar efeitos secundários indesejáveis para o paciente. É indispensável um bom conhecimento de seu valor preciso, a fim de se conseguir o melhor resultado de sua aplicação". Em 1967, Fernando Paulino ensinava que: "O uso indiscriminado de antibióticos em cirurgia atingiu um ponto verdadeiramente criticável e levou alguns cirurgiões menos exigentes à ideia de que os antibióticos utilizados rotineiramente substituem os rigores clássicos da assepsia cirúrgica. Tal ponto de vista, além de inverídico, é desprestigiante para o cirurgião e solapa, consciente ou inconscientemente, alguns princípios básicos da cirurgia de todos os tempos. O uso sistemático e indiscriminado de antibióticos em cirurgia deve ser abolido definitivamente, porque é desnecessário e prejudicial". Em 1985, Wippel e Wiens escreveram: "O uso indiscriminado de antibiótico, além de onerar exageradamente a conta hospitalar, pode causar grave prejuízo ao paciente. Devem ser lembradas a resistência microbiana, as superinfecções, o desequilíbrio biológico, favorecendo o crescimento de germens oportunistas, e a alergia que pode levar ao choque. Um dos perigos que merece ser

lembrado é a falsa sensação de segurança do cirurgião, que acredita não poder haver infecção em paciente que está sob cobertura antibiótica". Em 1988, Guilherme Pinto Bravo Neto ressaltou que: "A perspectiva de se usar as drogas antimicrobianas na prevenção das infecções levou muitos cirurgiões a acreditarem numa grande redução das infecções pós-operatórias, o que gerou, em pouco tempo, um uso abusivo e irracional de antibióticos".

Com o avanço da técnica e dos procedimentos em cirurgia, e a disponibilidade de diversas novas substâncias antimicrobianas, associados ao crescente isolamento de microrganismos resistentes a elas, permanecem atuais as preocupações expressas pelos cirurgiões brasileiros acima citados sobre a necessidade do uso criterioso dos antibióticos na profilaxia em cirurgia. Isto é: os antibióticos não podem ser administrados indiferentemente a qualquer paciente cirúrgico, com o fim de prevenir infecções pós-operatórias. Tal uso, além de ser dispensável em grande número de situações cirúrgicas, onera o tratamento, pode contribuir para a seleção de microrganismos resistentes e, sobretudo, pode ser prejudicial devido aos paraefeitos resultantes dos antibióticos, particularmente as superinfecções.

O uso profilático de antimicrobianos em cirurgia está justificado, respeitada uma série de princípios básicos, assim resumidos:

a. Se houver risco elevado de infecção da ferida operatória, ou se houver graves consequências se sobrevir esta infecção, não tendo qualquer objetivo de prevenir a ocorrência de infecção em outros sítios orgânicos no pós-operatório.

b) Ao se avaliar o risco da infecção, deve-se levar em consideração fatores predisponentes ou favorecedores da infecção, tais como diabetes melito, obesidade, idade avançada, duração prolongada do ato cirúrgico, formação de espaços mortos, presença de tecido desvitalizado, coágulos e sangramentos, emprego de próteses, utilização de drenos e outros.

c) As drogas antimicrobianas usadas na profilaxia devem ser selecionadas de acordo com os prováveis agentes causadores da infecção, que são, habitualmente, os que fazem parte da microbiota endógena do sítio operado.

d) Embora a importância do ambiente operatório seja menor na gênese da infecção da ferida operatória, é necessário o estabelecimento de cuidados na sala cirúrgica, incluindo higienização do ambiente; redução do número de pessoas na sala; evitar a abertura da porta da sala durante o ato cirúrgico; utilização de adequadas roupas, máscaras, luvas pela equipe cirúrgica; sistema de ventilação da sala com exaustão do ar.

e) Estudos de Altemeier e col., em 1968, e de Burke, em 1961 e 1973, demonstraram que o momento definitivo em que se dá a infecção cirúrgica situa-se durante o ato cirúrgico, especialmente nas três primeiras horas. Portanto, para que possa exercer sua ação profilática, a droga antimicrobiana deve estar circulando e presente nos tecidos do paciente no momento em que se dá a contaminação bacteriana; sendo assim, a droga deve ser prescrita pouco antes de se iniciar a cirurgia ou durante o início do ato cirúrgico.

f) Deve-se empregar os medicamentos em dose adequada e por tempo suficiente para combater o germe contaminante, mas não por prazo tão longo que possa provocar alterações da microbiota normal e, com isso, causar superinfecções, ou provocar efeitos tóxicos no paciente. Dessa maneira, a droga escolhida será empregada no pós-operatório por tempo, em geral, não superior a 24 horas. Na maioria das cirurgias de curta duração (uma ou duas horas), é suficiente a administração de uma só dose do antimicrobiano, por via intravenosa, ao início da cirurgia; em cirurgias mais prolongadas, habitualmente, não é necessário mais do que duas ou três doses após a dose inicial do antibiótico.

g) Muitas vezes, observa-se que os antibióticos são continuados no pós-operatório até a retirada de drenos ou a cicatrização da ferida. Essa conduta, excetuando os casos de cirurgias infectadas, habitualmente, é desnecessária e inútil, aumenta o trabalho da enfermagem, onera os custos e pode prejudicar o paciente devido aos efeitos adversos do medicamento.

h) A contaminação do campo operatório por uma pequena quantidade de germes provenientes do ambiente é praticamente inevitável. Entretanto, essa contaminação exógena é

de pequena importância, visto que as defesas naturais do organismo impedem o desenvolvimento bacteriano. Assim, em um indivíduo normal, um inóculo de 100.000 bactérias em uma ferida, em geral, não provoca o desenvolvimento de sinais inflamatórios; no entanto, em presença de um corpo estranho, 100 bactérias já podem ser suficientes para causar infecção local.

i) Isoladamente, cabe ao cirurgião o papel mais importante na prevenção da infecção cirúrgica. Esta importância está relacionada não só à sua habilidade na técnica operatória, mas também por competir a ele, como líder da equipe cirúrgica, impor a observância aos princípios fundamentais da assepsia e anti-sepsia do teatro operatório, do instrumental e material a serem utilizados na cirurgia e da equipe cirúrgica. Cabe a ele indicar o uso profilático de antibióticos para a cirurgia em causa, escolher a droga adequada, ordenar sua administração no momento certo e suspender a antibioticoprofilaxia no tempo apropriado.

Os 14 Mandamentos da Profilaxia em Cirurgia

Em 1991, Condon e Wittmann publicaram os princípios da profilaxia eficaz em cirurgia, por eles chamados os 14 mandamentos, reproduzidos a seguir.

1. O uso de antibiótico profilático não substitui os requisitos absolutos da delicada e precisa técnica cirúrgica. Bons antibióticos não encobrem a má cirurgia.

2. Identifique aquelas cirurgias nas quais o risco existente de infecção pode ser reduzido por antibioticoprofilaxia, de tal modo que este benefício exceda o risco, ainda que pequeno, da administração do antibiótico.

3. Determine a microbiota que provavelmente causará a infecção no pós-operatório. Habitualmente, será uma combinação da microbiota exógena com a microbiota endógena própria do local da operação.

4. Escolha o antibiótico ou, menos idealmente, a combinação de antibióticos comprovadamente ativos contra a microbiota especificamente presente no sítio da cirurgia. Entre drogas de igual eficácia, escolha a menos tóxica e, em seguida, a menos dispendiosa.

5. Não adicione antibióticos a um regime de eficácia comprovada. As drogas adicionais, usualmente, mais aumentam o risco do que trazem benefício.

6. Novos antimicrobianos não devem ser adotados em lugar de um regime de eficiência comprovada, até que sua eficácia tenha sido estabelecida em vários trabalhos clínicos. Dados de sensibilidade *in vitro* não são substitutos para uma boa pesquisa clínica.

7. Administre a dose terapêutica integral do antibiótico escolhido. Não reduza a dose somente porque está sendo administrada para a profilaxia.

8. Escolha o momento da administração intravenosa do antibiótico de tal maneira que uma concentração ativa nos tecidos tenha sido alcançada no momento em que possa ocorrer a contaminação bacteriana perioperatoria. Em geral, antibióticos devem ser administrados 30 minutos antes de incisão da pele, isto é, na indução anestésica.

9. Repita a administração do antibiótico se a operação for prolongada. A concentração sérica dos antibióticos é imprevisível durante uma operação, devido à perda de sangue, administração de fluidos e outros fatores que alterem o volume sanguíneo. Em geral, repita a dose do antibiótico a cada duas horas durante a operação, quando a meia-vida da droga é menor que uma hora.

10. Não administre antibióticos profiláticos no pós-operatório. A profilaxia intraoperatória com uma dose da droga é tão efetiva quanto múltiplas doses continuadas por qualquer período no pós-operatório, seja curto ou longo.

11. Se uma prótese for colocada como parte de uma operação e um dreno é colocado na proximidade da prótese, ou as defesas do hospedeiro estão comprometidas, pode ser necessário continuar o antibiótico até o dreno ser removido ou por um curto período no pós-operatório.

12. Se uma infecção já estabelecida é encontrada durante a operação, o enfoque muda para terapia, e o antibiótico será continuado com terapêutica conforme a indicação clínica.

13. Se múltiplas doses do antibiótico são empregadas como profilaxia e uma infecção se desenvolve no pós-operatório (falência da profilaxia), um outro antibiótico deve ser escolhido para o tratamento. A falência da antibioticoprofilaxia, após múltiplas doses, é associada a um pequeno aumento na incidência de resistência ao antibiótico usado na profilaxia.

14. Preveja quais organismos resistentes podem emergir em algum tempo no meio hospitalar se o mesmo antibiótico parenteral é usado persistentemente para a profilaxia. A verificação da emergência de germes resistentes deve ser feita pelo laboratório de microbiologia do hospital, e as práticas profiláticas devem mudar se estiver indicado.

Tendo em vista estes conceitos, podemos discutir as situações cirúrgicas em que se justifica o emprego profilático dos antibióticos. Vários são os critérios de verificação do risco de ocorrer infecção na cirurgia, sendo utilizado nos EUA a classificação ASA, da Sociedade Americana de Anestesiologia, que avalia as condições do paciente; o método SENIC de fatores de risco, que considera o local da cirurgia e os fatores envolvidos no procedimento cirúrgico; o método NNIS, que, a partir de um programa computadorizado, avalia um número esperado de infecção do sítio cirúrgico. Do ponto de vista prático, o risco da infecção cirúrgica, em pacientes com normalidade de sua resposta imune também pode ser avaliado segundo as características da ferida cirúrgica. De acordo com o *National Research Council* e o Colégio Americano de Cirurgiões, as cirurgias foram classificadas em quatro grandes grupos: limpas, potencialmente contaminadas, contaminadas e infectadas. Essa classificação tem recebido críticas por não avaliar as condições do paciente (obesidade, desnutrição, idades extremas, diabetes melito e outras alterações orgânicas), nem as características da realização da cirurgia (duração, preparo do paciente, presença de corpo estranho, transfusão de sangue e outras). Contudo, esta classificação relacionada às características do sítio cirúrgico é utilizada, frequentemente, na prática cirúrgica, cabendo ao cirurgião avaliar os fatores associados, predisponentes ou intraoperatórios, que possam aumentar o risco da infecção do sítio cirúrgico.

PROFILAXIA EM CIRURGIAS LIMPAS

Cirurgias limpas são aquelas realizadas geralmente de forma eletiva, na ausência de processo infeccioso local, em tecidos estéreis ou de fácil descontaminação. Constituem a maior parte das cirurgias realizadas em hospitais gerais. São cirurgias feitas na pele, tecido celular subcutâneo, músculos, peritônio, intratorácicas, coração e vasos, baço, fígado, pâncreas, estômago (exceto em casos de acloridria, obstrução e hemorragia), ossos, articulações, glândulas endócrinas, sistema nervoso, aparelho renal, ovário, trompas e glândulas mamárias. Em condições tecnicamente adequadas, o percentual de infecção é baixo, inferior a 5%, o que, em geral, não justifica o uso profilático de antimicrobianos. Entretanto, em algumas cirurgias limpas, está indicado o uso de antibióticos profiláticos, pois, se ocorrer a infecção, o tratamento é problemático, a gravidade é elevada, as complicações resultantes são de difícil resolução. Nessas cirurgias, os estafilococos são os microrganismos frequentemente envolvidos na gênese da infecção do sítio cirúrgico. Por tal motivo, as cefalosporinas da primeira geração são as drogas mais utilizadas nos esquemas profiláticos, preferindo-se a cefazolina por ter meia-vida mais prolongada, possibilitando sua administração em dose única ou repetida a cada três horas. A cefalotina, por ter meia-vida mais curta, necessita ser repetida a cada uma ou duas horas, aumentando-se o custo.

Cirurgia Cardiovascular

Existe o consenso de que a profilaxia é necessária nas cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea e nas operações de enxerto ou implantação de próteses arteriais, devido à alta letalidade se ocorrer a infecção. Embora baixo, há o risco de endocardite, endarterite, supuração da ferida, mediastinite, perda do enxerto, osteomielite do esterno e sepse, que podem apresentar letalidade de 50% ou mais. Os microrganismos mais frequentemente envolvidos na gênese da infecção são os estafilococos (*S. aureus, S. epidermidis)* e, em menor proporção, as enterobactérias. O antibiótico mais recomendado neste tipo de cirurgia é uma cefalospori-

na da primeira geração (cefalotina, cefazolina), por via IV. A cefazolina e a cefalotina são usadas na dose inicial de 2 g e, em seguida, 1 g a cada 4 horas para cefazolina e a cada 2 horas para a cefalotina, mantidas por 24 a 48 horas.

Mais recentemente, devido à elevada prevalência em hospitais de estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*) resistentes à meticilina (e, portanto, resistentes à oxacilina e às cefalosporinas), vem sendo considerada a utilização da vancomicina na profilaxia da infecção na cirurgia cardíaca, desde que o paciente tenha permanecido no hospital por vários dias antes da cirurgia. Nesta circunstância, a vancomicina é usada na dose inicial de 10 a 15 mg/kg, administrada por via IV no momento da indução anestésica, repetida a cada 4 horas de peroperatório e a cada 8 horas de pós-operatório, durante 48 horas. Tal conduta não tem, ainda, consenso entre os autores e, certamente, não deve ser realizada se o paciente for admitido no hospital no dia ou na véspera da cirurgia. O uso da vancomicina é, também, a opção para os pacientes alérgicos aos antibióticos beta-lactâmicos.

Cirurgia Ortopédica

Nas cirurgias ortopédicas eletivas limpas, o risco de infecção é mínimo e não há indicação de profilaxia antibiótica. Contudo, a inserção de próteses, parafusos e fios metálicos contribui para o aumento da infecção. Quando esta ocorre, o resultado é desastroso, com perda da prótese e possibilidade de osteomielite crônica. Neste sentido, indica-se a antibioticoprofilaxia em cirurgia ortopédica com inserção de próteses e outros materiais. As bactérias mais envolvidas são os estafilococos e estreptococos aeróbios e anaeróbios, e, usualmente, é recomendada uma cefalosporina da primeira geração (cefalotina ou cefazolina) ou da cefuroxima, em esquema semelhante ao da cirurgia cardiovascular, mantida por 24 horas (dose inicial mais duas doses). A associação da amoxicilina com ácido clavulânico, na dose única de 2 g, em amoxicilina, por via IV, pode ser um alternativa, pois atinge concentração terapêutica no interior dos ossos.

Nos hospitais, onde é elevado o isolamento de estafilococos meticilinorresistente, nos pacientes que permanecem internados por alguns dias antes da cirurgia, é mais adequado o emprego da vancomicina, de modo similar ao recomendado para a cirurgia cardiovascular.

Embora nas fraturas expostas o termo profilaxia antibiótica não seja adequado, cabe aqui referir que, nesta situação ortopédica, está indicado o uso da cefazolina, cefalotina ou cefuroxima, visando à infecção pelos estafilococos. A terapia é mantida por um a cinco dias. A clindamicina e a vancomicina são alternativas nos pacientes que não podem receber beta-lactâmicos. A questão do valor do emprego de cimento ósseo (acrílico) impregnado com antibióticos na terapêutica e profilaxia das infecções ortopédicas necessita maior investigação.

Neurocirurgia

A incidência de infecção em neurocirurgia aumenta com a implantação de próteses, na craniotomia exploradora, nas cirurgias com duração maior que 6 horas, na reoperação do crânio e quando houver penetração em seios paranasais. O resultado da infecção é grave, com ocorrência de meningites, abscessos, infecção óssea e ventriculites de difícil terapêutica. Os microrganismos mais frequentes são os estafilococos. A indicação de antibióticos na profilaxia de infecções neurocirúrgicas é controversa; e também controversa é a escolha da droga.

Diferentes esquemas de antibióticos isolados têm sido considerados: cefalotina, cefazolina, ceftriaxona, oxacilina, clindamicina. Mais recentemente, a associação ampicilina/sulbactam vem sendo ponderada na profilaxia da neurocirurgia. Os autores, habitualmente, não indicam profilaxia antibiótica em cirurgia raquemedular e em pacientes com fístula liquórica, mas há defensores do emprego de 1 g de cefazolina, por via IV, no momento da incisão, em pacientes submetidos à laminectomia em cirurgia de disco lombar.

Os antimicrobianos são administrados, em dose única, por via intravenosa, ao início da anestesia. Uma segunda dose é administrada se a cirurgia durar mais de 6 horas. Em ci-

rurgias com implantação de próteses (válvulas, derivações) de silicone, tem sido recomendada a imersão da prótese durante 30 minutos em soluções contendo bacitracina A (50.000 U em 250 ml) ou gentamicina, com a finalidade de reduzir a aderência de bactérias, particularmente *Staphylococcus epidermidis*, à prótese.

Cirurgia Plástica

A antibioticoprofilaxia só é recomendada nas cirurgias plásticas reparadoras em que há extensa dissecção dos tecidos, nas que se realizam em condições de circulação deficiente e na enxertia em lesões abertas. Os germes mais frequentes na infecção desta cirurgia são os estafilococos e o *Proteus mirabilis*, indicando-se uma cefalosporina da primeira geração (cefalotina, cefazolina), administrada em dose única, IV, na indução anestésica. Caso a cirurgia se prolongue por tempo superior à vida média da droga, administra-se uma segunda dose. Não há indicação de profilaxia antibiótica na cirurgia de aumento de mama com implantação de próteses, nem na mamoplastia redutora. Nas mastectomias, o uso de uma dose de cefalosporina (2 g de cefazolina) está indicado ao início da cirurgia. Nas cirurgias reparadoras de fissuras labiopalatinas, é recomendada uma dose de 100.000 U/kg de penicilina G cristalina, por via IV, ao início da cirurgia.

Cirurgia Ginecológica por Via Abdominal

A indicação de antibioticoprofilaxia em cirurgias ginecológicas e obstétricas é controversa, pois vários são os fatores capazes de influenciar no risco de infecção nessas cirurgias. Um exemplo é o da operação cesariana, que apresenta um risco mínimo de infecção local (3% a 5%), mas que terá esta infecção em não menos que 20% após trabalho de parto prolongado com ruptura de membranas.

Assim como acontece em outras cirurgias, mais importante que a decisão de usar ou não um antibiótico profilático, a maneira correta de sua utilização é que deve preocupar o cirurgião. É sobretudo fundamental a seleção de um antimicrobiano ativo sobre a microbiota infectante prevalecente no local e a sua administração precedendo imediatamente o início da cirurgia ou logo após a incisão cirúrgica, não devendo ser mantido por tempo prolongado. Uma a três doses da substância antimicrobiana são suficientes e adequadas para a maioria dos processos cirúrgicos, na dependência da duração e de complicações locais.

Habitualmente, não há indicação de antibióticos profiláticos em miomectomia ou cirurgias eletivas das trompas e ovários, ou na cirurgia para endometriose. No entanto, na histerossalpingografia e na inserção de dispositivos intrauterinos para a contracepção, Hemsell recomenda a administração de doxiciclina em uma dose de 200 mg, antes do procedimento. Nas mastectomias, tem sido indicada uma única dose de 2 g de cefazolina ou cefalotina na indução anestésica. Na operação cesariana, alguns fatores de risco tornam mais frequente a infecção e, com isto, indica-se a profilaxia antibiótica. É o que ocorre na cesariana realizada após ruptura da membrana amniótica há mais de 6 horas, ou quando o trabalho de parto tem mais de 12 horas, tendo havido dilatação do colo uterino, ou em pacientes submetidas à cesariana pela primeira vez, especialmente se de baixo nível socioeconômico, ou em parturiente com diabetes melito descompensado, toxemia gravídica, anemia ou obesidade. Os microrganismos infectantes mais frequentes são os estafilococos, *Escherichia coli, Proteus* e *Bacteroides fragilis*. A cefalotina ou a cefazolina mostram-se eficazes na redução da infecção, devendo ser administradas ao início da cirurgia ou após o clampamento do cordão umbilical, em dose única de 2 g. Nas pacientes alérgicas às cefalosporinas ou que tenham alergia do tipo I às penicilinas, é indicada a associação da clindamicina, na dose de 600 mg IV, a 80 mg gentamicina por via IM, antes e 8 horas após a cesariana.

Também na histerectomia por via abdominal, realizada em paciente com obesidade ou anemia, de baixo nível socioeconômico ou com diabetes melito, ou que tenha sido submetida à curetagem ou dilatação uterina até sete dias antes da cirurgia, ou na qual a cirurgia é complementada com perineoplastia ou apendicectomia, ou na cirurgia que demora mais de 3 horas, está indicada a mesma profilaxia

citada para a cesariana de risco. A ampicilina, associada à gentamicina, também tem sido indicada nesta circunstância.

Cirurgia Pulmonar

A antibioticoprofilaxia na ressecção pulmonar é controvertida, mas tem sido empregada a cefazolina em dose única de 2 g.

Infecção em Transplantes de Órgãos

O vírus citomegálico (CMV) é considerado o mais importante agente infeccioso capaz de agredir os receptores de órgãos. Estima-se que evidências de infecção pelo CMV estejam presentes em dois terços dos transplantados de medula óssea, fígado, rim, coração, pulmão e pâncreas. Considerando-se que a terapêutica imunossupressiva adotada nos receptores de órgãos possibilita a infecção destes a partir do órgão contendo o CMV ou a reativação do vírus em estado latente no organismo do próprio receptor, indicam-se medidas profiláticas contra a citomegalovirose. A prevenção contra a citomegalovirose em receptores de órgãos poderá, no futuro, ser alcançada com o emprego de vacinas ainda não disponíveis. Na atualidade, a profilaxia é realizada com a utilização de imunoglobulinas e de drogas antivirais. As imunoglobulinas encontram-se, ainda, em fase de aperfeiçoamento, têm custo elevado e conferem proteção somente parcial; por isso, a profilaxia é feita, principalmente, pelo uso de drogas antivirais, representadas pelo aciclovir, o ganciclovir, o cidofovir e o foscarnet.

A eficácia do aciclovir é menor, comparativamente com o ganciclovir, sobretudo nos pacientes com alto risco de adquirirem a infecção citomegálica, isto é, os receptores soronegativos de doadores soropositivos. O ganciclovir é a droga antiviral que oferece melhores resultados na prevenção da doença citomegálica em transplantados de medula óssea, rim, fígado e pulmão, utilizado na dose de 5 mg/kg, a cada 12 horas, por via IV, iniciando no dia do transplante e mantido nesta dose durante duas semanas. Em seguida, a dose de 5 mg/kg é administrada uma vez ao dia, durante cinco dias da semana, até 100 a 120 dias após o transplante. O foscarnet tem mostrado resultados similares aos do ganciclovir, mas o cidofovir parece ser menos eficaz. Recentemente, o valganciclovir, um derivado do ganciclovir de boa absorção por via oral, vem mostrando resultados similares ao ganciclovir IV na profilaxia da citomegalovirose em transplantados. A droga é usada na dose de 450 mg de 12/12 horas, mantida por período não inferior a três meses, devendo os pacientes ser monitorizados em relação às alterações hematológicas.

Além da infecção viral, pacientes que recebem transplante de órgãos apresentam alto índice de infecção por bactérias e fungos, bem como têm risco de infecção pelo *Pneumocystis jiroveci* e pelo *Toxoplasma gondii*. Em relação às infecções fúngicas, o risco é maior no transplante de pulmão e coração, estando para ser definido o valor do uso profilático do fluconazol ou do itraconazol. Em transplantes cardíacos, a nistatina (500.000 U de 6/6 horas) ou o cetoconazol são empregados por cerca de dois meses. Quanto à infecção pelo *Pneumocystis jiroveci*, tem sido observado que a pneumonia ocorre em 5% a 10% dos pacientes não submetidos à profilaxia, havendo maior risco em transplantados de pulmão. Dessa maneira, indica-se o uso preventivo da associação sulfametoxazol + trimetoprima ou de esquemas alternativos em doses citadas no item sobre profilaxia da infecção pelo *P. jiroveci* em pacientes imunocomprometidos. A duração da profilaxia não está determinada, mas, provavelmente, é recomendável o uso das drogas durante um mínimo de seis meses que se seguem ao transplante, período em que ocorre maior imunossupressão. Em geral, não se recomenda a profilaxia para a toxoplasmose nos receptores de órgãos que são soropositivos para a toxoplasmose. No entanto, pacientes receptores que são soronegativos correm elevado risco de adquirirem esta infecção se o órgão provém de um doador soropositivo. Nessa circunstância, é recomendado o uso profilático de antimicrobianos referido no item sobre profilaxia da toxoplasmose em imunocomprometidos.

O risco de infecções bacterianas nas cirurgias de transplantes está relacionado à duração do ato cirúrgico e a outros fatores que favorecem a colonização bacteriana (traumatismo, hemorragia). Nos transplantes de fígado, habitualmente utiliza-se, por 48 horas, ampicilina

com sulbactam (3 g IV, 6/6 horas) ou a associação de cefotaxima (1 g IV de 6/6 horas) com amoxicilina/clavulanato (1 g IV, de 8/8 horas), iniciadas 30 a 60 minutos antes da cirurgia e mantidas por 24 a 48 horas. Nos pacientes alérgicos às penicilinas utiliza-se a ciprofloxacino (400 mg IV, 12/12 horas) associada com metronidazol (500 mg IV, 8/8 horas). Ademais, é também recomendada a profilaxia antifúngica, com fluconazol, 50 mg/dia.

Nos transplantes cardíaco e pulmonar, é mais utilizada a cefazolina ou a cefuroxima, por via IV, em doses plenas, iniciada na indução anestésica e mantida por 48 horas.

O valor do método de descontaminação seletiva do tubo digestório (referido anteriormente neste capítulo), na profilaxia da infecção no pós-operatório de transplante de fígado, não é consensual.

PROFILAXIA EM CIRURGIAS POTENCIALMENTE CONTAMINADAS

Cirurgias potencialmente contaminadas são as realizadas, na ausência de supuração, em, ou através de tecidos que albergam uma microbiota própria, pouco numerosa, de difícil descontaminação. Incluem as cirurgias realizadas na conjuntiva ocular, ouvido externo, esôfago, estômago (nos casos de acloridria, sangramento ou obstrução), duodeno (nas mesmas circunstâncias), vesícula biliar (com determinados fatores de risco), uretra e próstata. O potencial de infecção nestas cirurgias se situa entre 8% e 15%, recomendando-se, habitualmente, a profilaxia antibiótica.

Cirurgia Oftálmica

Em geral, o risco de infecção oftalmológica após cirurgia ocular é muito baixo. Entretanto, na cirurgia de catarata com implantação de lentes, embora a incidência da infecção seja de 1%, o resultado é dramático, levando à endoftalmite e à panoftalmite. Isto provoca, na melhor das hipóteses, a perda da prótese ocular e, na pior das hipóteses, a perda total da visão em 60% dos casos. Os germes mais envolvidos na infecção são os estreptococos, estafilococos, pneumococos, *Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis* e, raramente, fungos. Os antibióticos por via parenteral penetram mal no humor aquoso, não servindo para a profilaxia. O valor do uso profilático de antibióticos locais sob a forma de colírios ou em injeções subconjuntivais é controverso, e a indicação é polêmica. Alguns autores não utilizam antibiótico profilático na cirurgia oftálmica, por ser muito pequeno o risco da infecção em cirurgias realizadas com técnica adequada. Mais frequentemente, é indicado o emprego de soluções aquosas de povidona-iodo a 5%. Alguns fazem uso tópico de colírios, sobretudo os que contêm gramicidina, neomicina, bacitracina, polimixina e framicetina, em associações, ou o cloranfenicol. O colírio de gentamicina, também utilizado, sofre restrições, devido à baixa atividade deste antibiótico contra estreptococos, causa importante de endoftalmite. A aplicação tópica profilática deve ser iniciada uma ou duas horas antes da cirurgia e realizada durante o ato cirúrgico, em gotejamento do colírio a cada 10 a 15 minutos.

Cirurgia de Esôfago, Estômago e Duodeno

Na cirurgia de esôfago, está indicada a antibioticoprofilaxia devido à alta incidência de infecção causada por microrganismos da microbiota da orofaringe (cocos gram-positivos e anaeróbios). Esse risco de infecção aumenta nos casos de obstrução esofagiana, quando, então, as enterobactérias também participam do quadro infeccioso. Em vista disso, recomenda-se a utilização profilática de uma cefalosporina da primeira geração (cefalotina ou cefazolina), ou da clindamicina.

Na cirurgia gastroduodenal, a indicação da profilaxia antibiótica ocorre nos casos de acloridria, hemorragias, obstrução e uso terapêutico continuado de ranitidina ou outro antiácido. Nestas situações, o pH gástrico aumenta e a mobilidade do estômago diminui, favorecendo a multiplicação de bactérias da microbiota oral e intestinal, e aumentando, concomitantemente, o risco de infecção cirúrgica, que atinge 30%. O antibiótico de escolha é a cefazolina ou a cefalotina, aplicando-se a dose inicial de 2g e mais uma ou duas doses de 1g, a primeira dose instituída ao início da cirurgia.

Nas cirurgias digestórias altas, a utilização de cefalosporinas da segunda e da terceira gerações (cefuroxima, ceftriaxona, ceftazidima) não proporciona resultados superiores aos obtidos com a cefazolina ou a cefalotina.

Cirurgia da Vesícula Biliar

O trato biliar é, usualmente, estéril. Na colecistite calculosa crônica, Wippel não vê qualquer vantagem no uso profilático de antimicrobianos. Contudo, em pacientes com idade superior a 60 anos ou que sejam diabéticos, apresentem icterícia obstrutiva ou cálculos biliares em colédoco, tenham sofrido cirurgia prévia no trato biliar, tenham sofrido episódio agudo de colecistite até um mês antes da operação, é verificada a presença de uma microbiota biliar que expõe o paciente ao risco de infecção. Os microrganismos usuais são as enterobactérias, particularmente *Escherichia coli* e *Klebsiella*, e, menos frequentes, os enterococos e os anaeróbios. Vários esquemas de antibióticos são recomendados, destacando-se a administração isolada de 2 g da cefazolina ou o emprego de 2 g de ampicilina associada a 80 mg de gentamicina, aplicadas em dose única, 30 minutos antes da cirurgia. Se, no ato operatório, for verificada a existência de colecistite ou colangite agudas, o tratamento será estendido para tempo maior, devendo-se associar o cloranfenicol, o metronidazol ou a clindamicina ao esquema anterior, visando-se os microrganismos anaeróbios.

Mais recentemente, Garcia-Rodrigues e col. concluíram que a cefotaxima, administrada na dose única de 1 g durante a fase de indução anestésica, também se constitui em um esquema profilático eficaz na cirurgia biliar. Os autores recomendam uma segunda dose se a cirurgia se prolongar por mais de duas horas.

Prostatectomia e Cirurgias da Uretra

Na ausência de infecção urinária, a antibioticoprofilaxia não está indicada na prostatectomia suprapúbica. Já nas cirurgias transuretrais, o emprego de antibiótico profilático é controvertido, embora grande número de autores o indique. Pode-se optar pelo uso IV da cefalotina, da gentamicina, da cefoxitina ou do sulbactam com ampicilina ou, mesmo, por um antimicrobiano oral, como as fluoroquinolonas, administrados em dose única no pré-operatório. Na presença de infecção urinária, todas as cirurgias urológicas são consideradas infectadas e devem receber tratamento antimicrobiano antes, durante e após a cirurgia, escolhendo-se a droga de acordo com a sensibilidade do microrganismo isolado em urocultura.

PROFILAXIA EM CIRURGIAS CONTAMINADAS

Cirurgias contaminadas são as realizadas, na ausência de supuração, em tecidos com microbiota própria abundante, de difícil descontaminação. Incluem as cirurgias realizadas no trato respiratório alto e cavidade bucal; no íleo, colo, reto e ânus; na vulva e vagina. Inclui ainda as feridas traumáticas ocorridas quatro a seis horas antes da cirurgia. Em princípio, o risco de infecção nestas cirurgias é elevado, de 15% a 20%, estando indicada a profilaxia antibiótica. Entretanto, as cirurgias realizadas na boca e na vagina, vulva e períneo, muito raramente supuram, embora o local seja colonizado por microbiota abundante. A antibioticoprofilaxia é indicada nas seguintes cirurgias contaminadas:

Histerectomia por Via Vaginal

A profilaxia antibiótica está indicada na histerectomia por via vaginal, considerando, que a incidência de infecção pélvica pós-operatória pode chegar a 50% dos casos. As principais etiologias da infecção são enterobactérias, anaeróbios, incluindo o *Bacteroides fragilis*, enterococos e estafilococos. Vários esquemas de antibióticos têm sido propostos, mas as drogas mais recomendadas para a profilaxia nessa situação cirúrgica são a cefalotina e a cefazolina, utilizadas na dose de 2 g, IV. Com o emprego da cefalotina, a dose deve ser repetida a cada hora até o final da cirurgia; com a cefazolina, só administra-se nova dose de a cirurgia demorar mais de três horas. Nos pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos, Hemsell recomenda a administração da doxicicli-

na por via oral, em uma dose de 100 mg, cerca de 8 a 10 horas antes da cirurgia, e nova dose de 100 mg, 3 ou 4 horas antes do início da cirurgia.

Cirurgias Otorrinolaringológicas e da Cabeça e Pescoço

A literatura sobre o uso controlado de antibióticos na profilaxia de cirurgias da nasoorofaringe e da laringe é escassa. Tratam-se de cirurgias altamente contaminadas, nas quais o risco de infecção é superior a 40%, quando há a incisão da mucosa da boca e da laringe. Os estudos existentes referem-se à retirada de tumores, mostrando que os microrganismos mais envolvidos na origem da infecção são os da microbiota residente, principalmente os estreptococos, estafilococos e anaeróbios da boca. Eventualmente, as enterobactérias e a *Pseudomonas aeruginosa* participam na gênese da infecção. Os antibióticos mais recomendados são a cefalotina ou a cefazolina, isoladamente, ou a associação da ampicilina com a oxacilina, iniciadas junto com a indução anestésica e mantidos por 24 horas. Alguns autores preferem exclusivamente o uso da penicilina G. Nas cirurgias de fissuras labiopalatinas, recomenda-se a administração de uma dose de penicilina G cristalina, como já mencionado no item sobre cirurgia plástica.

As cirurgias do ouvido, quando não há secreção, tais como na estapedectomia, miringoplastia e timpanoplastias exploratórias, são consideradas cirurgias limpas, não havendo indicação para uso profilático de antibióticos. Nas cirurgias infectadas ou quando há inflamação do ouvido com colesteatoma, o uso de antibiótico está indicado, seja em dose única, como profilático, seja em doses repetidas, como terapia. O uso de antimicrobianos nas cirurgias otológicas é, ainda, controverso, dando-se preferência à cefazolina e à cefuroxima, quando houver indicação.

Nas cirurgias da cabeça e do pescoço, a profilaxia antimicrobiana é recomendada para as grandes cirurgias, em geral câncer, nas quais o acesso é feito pela mucosa da boca ou faringe. Os microrganismos contaminantes mais importantes são os estafilococos dourados e os anaeróbios da microbiota oral. A cefazolina ou a cefoxitina, na dose de 2 g, são as drogas mais utilizadas nessas cirurgias. A clindamicina, na dose de 900 mg, proporciona resultados similares às cefalosporinas. As drogas são administradas no pré-operatório imediato, podendo ser repetidas em mais duas doses nas primeira 24 horas. Mais recentemente, nas cirurgias extensas da cabeça e pescoço, a associação da amoxicilina com o ácido clavulânico, ou ampicilina com sulbactam, em doses habituais administradas na indução anestésica, em dose única ou em mais uma ou duas tomadas, mostram ação profilática.

Cirurgias do Íleo, Colo e Reto

O intestino delgado inferior e o intestino grosso, particularmente o colo e reto, apresentam uma microbiota abundante, constituída por enterobactérias, enterococos e anaeróbios, especialmente o *Bacteroides fragilis*. Na cirurgia colorretal, essas bactérias são causadoras de infecção da ferida cirúrgica e da cavidade peritoneal em até 70% dos casos. A profilaxia antibiótica é mandatória, havendo vários esquemas que podem ser utilizados, variando seu emprego, inclusive, na dependência da indicação da cirurgia. Na cirurgia eletiva, na ausência de obstrução, é demonstrado que a limpeza mecânica do colo por meio de laxativos e enemas reduz acentuadamente a flora microbiana e o risco de infecção, havendo maior diminuição da infecção no pós-operatório ao se associar o emprego de antibióticos no pré e peroperatório. Em relação a esta conduta, um grupo de autores advoga o uso de antibióticos por via oral, enquanto outros defendem o uso por via parenteral.

Um dos esquemas mais difundidos até recentemente recomenda a preparação do colo para cirurgia eletiva utilizando-se neomicina e eritromicina por via oral durante três dias antecedentes à cirurgia. Este esquema está ultrapassado, preferindo-se os atuais esquemas profiláticos de curta duração por via parenteral.

Existem várias rotinas de uso parenteral de antibioticoprofilaxia nas cirurgias do colo e reto, especialmente visando à microbiota aeróbia gram-negativa e aos anaeróbios, com ênfase sobre o *B. fragilis*. Assim, são recomen-

dadas a associação de gentamicina ou tobramicina com o cloranfenicol ou o metronidazol ou a clindamicina. Uma outra possibilidade é a utilização isolada da cefoxitina ou do ertapeném ou da associação de ampicilina com sulbactam. O índice de infecção pós-operatória com estes esquemas situa-se entre 3% e 9%. As drogas por via parenteral serão utilizadas em dose usuais, administrando-se a primeira dose durante a indução anestésica e empregando-se mais duas ou três doses em intervalos regulares. Mais recentemente, Rowe-Jones e col. relataram bons resultados (infecção operatória em 7% dos casos) com o emprego de dose única de 1 g de cefotaxima associada a 500 mg de metronidazol, ambos por via IV, administrados ao início da cirurgia.

Na cirurgia eletiva do colo, é utilizado, com boa eficácia, um esquema de profilaxia que associa a limpeza mecânica à solução de manitol a 10% e à administração parenteral de antimicrobianos. Com este esquema, a infecção na ferida operatória situa-se em 2% a 9%. A solução hipertônica de manitol provoca uma diarreia osmótica, permitindo, em curto espaço de tempo, a limpeza do colo para a cirurgia. O preparo é realizado 18 a 24 horas antes da cirurgia e consiste na ingestão de 1.000 a 2.500 ml de uma solução de manitol a 10%, ingerida em quantidades de 150 ml a cada 15 minutos, podendo-se adicionar suco de limão ou uva ou chá para facilitar a aceitação pelo paciente. Naqueles que apresentam intolerância (náuseas, vômitos), pode-se aplicar uma ampola de metoclopramida por via IM. Quando o material eliminado pelo ânus se encontra limpo, sem resíduos, o paciente deve ingerir grandes volumes de líquidos (água, sucos, caldos) até oito horas antes da cirurgia, para compensar a desidratação causada pelo manitol. Quando necessário, hidrata-se o paciente por via parenteral. Uma hora antes da cirurgia, administra-se a primeira dose do antimicrobiano por via parenteral, injetando-se, posteriormente, mais uma ou duas doses a intervalos regulares, de acordo com a duração da cirurgia e a droga utilizada.

Deve-se enfatizar que a preparação do colo com manitol não deve ser realizada em pacientes com processos obstrutivos ou em indivíduos idosos, ou nos que apresentam estado de desnutrição grave. O preparo com manitol é, também, utilizado nos pacientes submetidos à colonoscopia.

Apendicectomia

O risco de infecção operatória nas apendicites não supuradas situa-se entre 10% e 20%, atingindo 50% nas apendicites supuradas e 80% se houver perfuração. Nesses dois últimos casos, trata-se de uma cirurgia infectada e o uso de antibióticos tem caráter terapêutico. Nas apendicites não supuradas, alguns autores questionam o uso de antibióticos profiláticos. Considerando, porém, que, frequentemente, desconhece-se o tipo de apendicite no pré-operatório, em geral administra-se a primeira dose do antimicrobiano na indução anestésica, mantendo-se ou não as drogas de acordo com o estado do apêndice observado à cirurgia. Nos casos de inflamação sem supuração, administra-se somente a primeira dose (dose única); nas apendicites supuradas, a terapêutica antibiótica é mantida por quatro ou cinco dias. Considerando-se que a microbiota envolvida na infecção é a mesma do colo, os antibióticos escolhidos devem ser ativos contra enterobactérias e a *B. fragilis*. Vários esquemas são propostos, destacando-se o uso isolado da cefoxitina, do ertapeném, da amoxicilina/clavulanato e do sulbactam/ampicilina, ou a associação de clindamicina ou cloranfenicol ou metronidazol a um aminoglicosídeo (gentamicina) ou a uma cefalosporina da primeira geração, via IV.

Traumatismos Recentes

Nas feridas traumáticas ocorridas até seis horas antes do atendimento médico, o emprego de antimicrobianos tem o caráter profilático e será realizado nas seguintes condições: lesões extensas com tecido desvitalizado; feridas puntiformes profundas e penetrantes, de difícil desbridamento; feridas afetando tendões; feridas que atingem articulações, cavidade torácica ou abdominal e cérebro. Embora frequentemente prescritos

em pacientes com traumatismo penetrante do abdome e do tórax, a eficácia do emprego de antibióticos profiláticos nessas situações é motivo de controvérsia. As feridas grosseiramente contaminadas com sujeira ambiental ou com fezes, as feridas abdominais com perfuração de alças intestinais e as fraturas expostas são consideradas feridas infectadas e serão discutidas no item a seguir. No traumatismo penetrante de tórax, se for prescrito um antibiótico, deve ser em dose única e preferentemente uma cefalosporina. Nos traumatismos abdominais sem lesão intestinal, indica-se a clindamicina ou a cefoxitina, também em dose única.

Os microrganismos mais envolvidos na gênese da infecção nos traumatismos acidentais envolvendo a pele e o tecido subcutâneo são os estreptococos, cocos anaeróbios, clostrídios, estafilococos e enterobactérias. Nos grandes ferimentos, o paciente apresenta o risco não só de supuração, celulite e sepse, mas também de gangrena gasosa e tétano (já referido). Para os pequenos ferimentos, não há indicação de antibiótico profilático; nas feridas puntiformes profundas e nas pouco extensas, a profilaxia com tetraciclinas ou penicilina G procaína é adequada. Nas feridas acidentais extensas, com perda de substância, nas feridas penetrantes e nos traumatismos por arma branca ou arma de fogo indica-se uma cefalosporina da primeira geração, por via oral (cefalexina, cefadroxil) ou parenteral (cefalotina, cefazolina), dependendo da gravidade da lesão, mantida por dois a três dias. As tetraciclinas ou a clindamicina são alternativas nos pacientes alérgicos aos antibióticos beta-lactâmicos.

Nas lesões traumáticas com solução de continuidade da pele e mucosas não há indicação para o uso da penicilina G benzatina. Tal conduta trata-se da antimedicina, da prática médica sem fundamento científico, e reflete a ignorância médica de quem a pratica. A penicilina G benzatina produz níveis de penicilina circulantes muito baixos, e mais baixos ainda na pele e tecido celular subcutâneo, inadequados para atuar sobre possíveis microrganismos infectantes do local traumatizado.

CIRURGIAS INFECTADAS

As cirurgias infectadas compreendem as realizadas em qualquer tecido que apresente supuração local, bem como as feridas traumáticas ocorridas há mais de seis horas do atendimento, as feridas traumáticas grosseiramente contaminadas com sujeira ambiental ou fezes, as fraturas expostas e as perfurações de vísceras ocas no abdome. A infecção ocorre em mais de 50% dos casos, e o emprego de antibióticos tem finalidade terapêutica.

As feridas grosseiramente contaminadas, as fraturas expostas e as feridas laceradas extensas e penetrantes com mais de seis horas sofrem infecção, sobretudo, por estafilococos e clostrídios, recomendando-se a terapêutica com cefalotina ou cefazolina, por via IV, ou cefalexina ou cefadroxil, por via oral, por tempo variável de um a cinco dias, de acordo com as características do caso. O ciprofloxacino e o pefloxacino são alternativas igualmente eficazes. Nas feridas abdominais com perfuração de alça intestinal, as opções de antimicrobianos, habitualmente, incluem uma droga ativa contra enterobactérias (gentamicina, tobramicina, ceftriaxona, cefalotina) associada a um antibiótico com ação contra anaeróbios intestinais (clindamicina, metronidazol). A duração da administração dos antibióticos nos traumatismos penetrantes de abdome ainda é motivo de discussão, havendo evidências de que 24 horas de antibioticoterapia seriam suficientes e adequadas.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Além das situações clínico-cirúrgicas já comentadas, os antibióticos têm sido empregados profilaticamente em algumas outras situações, ora de maneira controversa, ou mesmo contraindicada, ora com justificada indicação. São elas:

Queimaduras

O paciente grande queimado é um paciente infectado, cuja desvitalização tissular favorece o crescimento microbiano, o apro-

fundamento da infecção e a disseminação dos microrganismos. As tentativas, no passado, de se empregar antimicrobianos tópicos ou sistêmicos para a prevenção das infecções graves e disseminadas mostraram-se ineficazes. Isso porque os antibióticos não só não evitam a infecção, como podem agravá-la, selecionando os microrganismos infectantes.

As medidas terapêuticas no grande queimado incluem o atendimento em centros especializados por equipe médica e de enfermagem treinadas, adequado cuidado das funções vitais, hidratação suficiente e correto controle dos distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básico. Será realizada limpeza e desbridamento da área queimada, e enxertia precoce. No acompanhamento, colhem-se, periodicamente, hemoculturas e biopsias da pele para monitorar o crescimento bacteriano e determinar a sensibilidade dos microrganismos. Não se prescrevem antibióticos profiláticos sistêmicos ou tópicos, mas indica-se a terapêutica antimicrobiana se ocorrer infecção pulmonar, urinária ou sistêmica. O tratamento tópico é realizado, preferencialmente, com a sulfadiazina-prata, que apresenta boa atividade antibacteriana e não causa reação dolorosa local. Na sua falta, pode-se empregar o nitrato de prata a 0,5% ou o acetato de mafenide.

Procedimentos Instrumentais Diagnósticos e Terapêuticos

Na colangiografia endoscópica e na colangiopacreatografia endoscópica retrógrada, existe um risco de infecção por bacilos gram-negativos que justifica a administração de uma dose por via IV de cefalotina, cefazolina ou piperacilina/tazobactam, imediatamente antes do procedimento. Também na gastrostomia endoscópica percutânea para a inserção de tubo de alimentação, uma dose de cefazolina administrada 30 minutos antes do procedimento reduz a infecção. Na biopsia prostática transretal, a profilaxia antibiótica é aceita, considerando o risco elevado de complicações infecciosas. Indicam-se antimicrobianos ativos contra bacilos gram-negativos, em dose única, tais como as cefalosporinas ou as fluoroquinolonas sistêmicas, administradas uma hora antes do procedimento.

Entretanto, não há indicação para a profilaxia antibiótica em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco, angiografias, inserção de marcapasso, retossigmoidoscopia, colocação de próteses respiratórias, endoscopia digestória, cateterismo vesical, cistoscopia e tratamento dentário, exceto nos pacientes que apresentam lesões orovalvulares ou próteses cardíacas ou arteriais, conforme discutimos no item sobre prevenção da endocardite bacteriana.

Parto por Via Vaginal

Embora a vagina apresente uma microbiota residente mista, não há indicação para o uso de substâncias antimicrobianas tópicas ou sistêmicas no parto normal não complicado. Nos casos em que se executa a episiotomia ou na extração por fórcipe, é referido que a baixa incidência de infecção não justifica o emprego da profilaxia antibiótica, mas a literatura sobre o assunto é escassa. Também no trabalho de parto pré-termo com membranas intactas, não se demonstra vantagem no uso de antibióticos profiláticos.

Pancreatite Aguda

Pacientes com pancreatite aguda apresentam um processo inflamatório estéril que, em menos de 5% dos casos, pode complicar-se com abscesso pancreático e sepse. Mas a letalidade aumenta de 5% a 25%, nos pacientes com necrose estéril para 15% a 28%, quando existe infecção. Em geral, a etiologia destas infecções secundárias são os bacilos gram-negativos entéricos. Por tal motivo, antibióticos foram usados no passado, com a finalidade de prevenir a infecção da necrose pancreática. Poucos antibióticos atingem concentração no pâncreas, e os que apresentam maior atividade bactericida são o ciprofloxacino, o ofloxacino, o metronidazol e o imipeném. Os estudos sobre o valor de antibióticos profiláticos na pancreatite aguda são conflitantes, mas alguns autores recomendam o emprego de fluoroquinolona associada a metronidazol, ou a monoterapia com uma carbapenema. Contudo, recentemente (2004), Isenmann e col. não ob-

servaram benefício do emprego de ciprofloxacino/metronidazol na redução da infecção da necrose pancreática.

Cirurgia Oncológica

As cirurgias oncológicas, com frequência, são extensas, mutilantes, demoradas, realizadas em pacientes com diminuição de sua imunidade, sendo, por isso, acompanhadas de maior risco de infecção do sítio cirúrgico no pós-operatório, além do risco de infecção respiratória, urinária ou da pele. Não obstante, os mesmos princípios da antibioticoprofilaxia em cirurgia também se aplicam aos procedimentos em pacientes com neoplasias, sendo fundamentais na prevenção das infecções pós-operatórias a boa técnica operatória e os cuidados básicos de assepsia e antissepsia. O emprego de antimicrobianos profiláticos na cirurgia oncológica segue o anteriormente referido para as cirurgias em geral. A cefazolina é o antibiótico mais recomendado para cirurgia torácica, dermatológica, cardíaca e neurológica, associando-se metronidazol nas intervenções do tubo digestório e genitais feminina. Na cirurgia de cabeça e pescoço, é indicada a associação de cefazolina e clindamicina, ou amicacina e clindamicina ou monoterapia com ampicilina/sulbactam.

BIBLIOGRAFIA

1. AhChong K et al. Comparison of prophylactic ampicillin/sulbactam with gentamicin and metronidazole in elective colorectal surgery: a randomized clinical study. J Hosp Infect 1994;27:149-54.
2. Abdala P. Antibióticos – uso profilático no pré e pós-operatório. Bol Centro de Estudos do HSE, nov. 1956, pp. 369-78.
3. Alonge TO et al. The choice of antibiotic in open fractures in a teaching hospital in a developing country. Int J Clin Pract 2002;56:353-56.
4. Altemeier WA et al. Changing patterns in surgical infections. Ann Surg 1973;178:436-45.
5. Amin M. Antimicrobial prophylaxis in urology: a review. Am J Med 1992;92(Suppl 4A):114S-17S.
6. Apt L et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III. Effect of povidone-iodine on the conjuntiva. Arch Ophtalmol 1984;102:728-29.
7. Averbach M et al. Preparo de cólon para colonoscopia por manitol. Rev Bras Colo-Proctol 1987;7:142-44.
8. Bacal F et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol 2009;94(1 supl.1):e16-e73
9. Baddour LM et al. Infective endocaditis. Diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications. Circulation 2008;111:e394-434.
10. Bagley DH, Ketcham AS. Antibiotics prior to vaginal hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1977;128:703-04.
11. Baran CN et al. Prophylactic antibiotics in plastic and reconstrutive surgery. Plast Reconstr Surg 1999;193:1561-66.
12. Barsam PC. Specific prophylaxis of gonorrheal ophthalmia neonatorum. N Engl J Med 1966;274:731-34.
13. Beach NW et al. Erythromycin in the treatment of dyphteria carrier state. Pediatrics 1955;16:335-44.
14. Beger HG et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Pancreatology 2005;5:10-19.
15. Bodey GP, Rodriguez V. Infection in cancer patients on a protected environment prophylatic antibiotic program. Am J Med 1975;59:497-504.
16. Bolling DR Jr, Plunkett GD. Prophylactic antibiotics for vaginal hysterectomies. Obstet Gynecol 1973;41:689-92.
17. Bonten MJM et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. J Antimicrob Chemother 2000;46:351-62.
18. Boyd RJ et al. A double-blind clinical trial of prophylactic antibiotics in hip fractures. J Bone Joint Surg 1973;55-A(6):1251-58,1973.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Polítcas de Saúde. Área Técnica Saúde da Mulher. Prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para a terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2004. Brasília:Ministério da Saúde, 2004.
21. Bravo Neto GP. Antibioticoprofilaxia em cirurgia. Ars Cvrandi 1988;21(4) 48-61.
22. Bravo Neto GP et al. Infecção cirúrgica. Ars Cvrandi 1986;19:48-58.
23. Brayman KL et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. Arch Surg 1992;127:38-48.
24. Brosco JU et al. Antibioticoterapia em pós-operatório de fissuras labiopalatinas. Rev Bras Clin Terap 1986;15:145-46.
25. Brown EM. Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery. J Antimicrob Chemother 1993;31(Suppl B):49-63.
26. Brun-Buisson C et al. Intestinal descontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Ann Intern Med 1999;110:873-81.
27. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery 1961;50:161-68.
28. Burke JF. Use of preventive antibiotics in clinical surgery. Am Surg 1973;39: 6-11,1973.
29. Byl B et al. Antibiotic prophylaxis for infectious complications after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatogrphy: a randomized, double-blind, placebo-controlle study. Clin Infect Dis 1995;20:1236-49.

30. Callender DL. Antibiotic prophylaxis in head and neck oncologic surgery: the role of gram-negative coverage. Int J Antimicrob Agents 1999;12(Suppl 1):S21-25.
31. Castagnola E et al. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. Eur J Haematol 2003;71:319-26.
32. CDC-Meningococcal disease surveillance group. Analysis of endemic meningococcal disease and evaluation of prophylaxis. J Infect Dis 1976;134:201-04.
33. Chaisson RD. Prophylaxis of disseminated Mycobacterium avium complex. HIV-Adv Res Ther 1996;6:15-19.
34. Chen M et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic tarte attainment of ertapeném in normal-weight, obese and extremely obese adults. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1222-27.
35. Ciulla TA. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. Ophthalmology 2002;109:13-24.
36. Coelho HSM et al. Infecção e queimadura. Ars Cvrandi 1985;18(3):68-76.
37. Committee Reports. Prevention of rheumatic fever. Circulation 1965;31:953-54.
38. Condon RE et al. Efficacy of oral and systemic antibiotic prophylaxis in colorectal operations. Arch Surg 1983;118:496-502.
39. Court-Brown CM. Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery. Scand J Infect Dis 1990;(Suppl 70): 74-79.
40. Couto AA et al. Estado atual da profilaxia da febre reumática. Arq Bras Med 1990;64:203-04.
41. Creatsas G et al. Bacterial contamination of the cervix and premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1981;139:522-25.
42. Cruciani M et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996;23:795-805.
44. Dajani AS et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997;277:1794-1801.
44. Decourt LV. Doença reumática. Profilaxia medicamentosa de recorrências. Folha Med (Br) 1989;98:125-29.
45. De Jong E et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. Lancet 2003;362:1011-16.
46. Dellinger EP. Antibiotic prophylaxis in trauma: penetrating abdominal injuries and open fractures. Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 10):S847-57.
47. Djindjian M et al. Antibiotic prophylaxis during prolonged clean neurosurgery. J Neurosurg 1990;73:388-86.
48. Edmiston CE Jr, Condon RE. Bacterial translocation. Surg Gynecol Obstet 1991;173:73-83.
49. Espin-Basany E et al. Prospective, randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? Int J Colorectal Dis 2005;20:542-46.
50. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. Medicine 1977; 56:61-77.
51. Fabian TC et al. Duration of antibiotic therapy for penetrating abdominal trauma: a prospective trial. Surgery 1992;112:788-95.
52. Fellay J et al. Treatment of cytomegalovirus infection or disease in solid organ transplant recipients with valganciclovir. Transplat Proc 2005;37:949-51.
53. Freire GC et al. Cistoscopia: é necessária a antibioticoterapia profilática? J Bras Urol 1984;10:129-30.
54. Garcia-Rodriguez JA et al. Antibiotic prophylaxis with cefotaxime in gastroduodenal and biliary surgery. Am J Surg 1989;158:428-34.
55. Gorbach SL. Antimicrobial prophylaxis for appendectomy and colorectal surgery. Rev Infect Dis 1991; 13(Suppl 10):S815-20.
56. Gould FK et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Prty of the British Society for Antimicrobial Therapy. J Antimicr Chemother 2006;57:1035-42.
57. Habr-Gama A et al. Profilaxia da infecção em cirurgia colorretal eletiva. Rev Bras Colo-Proctol 1983;3:83-89.
58. Hammond JM, Polgieter PD. Neurologic disease requiring long-term ventilation: the role of selective decontamination of the digestive tract in preventing nosocomial infection. Chest 1993;104:547-51.
59. Heineck I et al. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for cesarean section in a teaching hospital in Brazil. Am J Infect Control 2002;30:341-45.
60. Hemsell DL. Prophylatic antibiotics in gynecologic and obstetric surgery. Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 10):S821-41.
61. Hirshberg A, Mattox K. Penetrating abdominal trauma. Eur J Surg 1996;(Suppl 576):56-58.
62. Hodson EM et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet 2005;365:2105-15.
63. Hollenstein UM et al. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:354-58.
64. Hospital Israelita Albert Einstein. Diretrizes Assistenciais. Internação para o Transplante de Fígado: Admissão e Acompanhamento Pós-operatório. Versão eletrônica atualizada 2011. Disponível em: http://medsv1.einstein.br/diretrizes/transplantes/internacao-transplante-figado-admissao-acompanhamento.pdf. Acesso: julho 2013.
65. Humar A et al. A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:1462-68.
66. Isenmann R et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterology 2004;126:997-1004.
67. Johnson JT et al. Prophylactic antibiotics for head and neck surgery with flap reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:488-90.
68. Kritski AL et al. Tuberculose – do ambulatório à enfermaria. Rio de Janeiro: Atheneu, 1999.
69. Leport C et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis from an international group of ex-

perts towards a European consensus. Eur Heart J 1995;16(Suppl B):126-31.
70. Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. Can J Surg 2002;45:173-80.
71. Masur H et al. Guidelines for preventig opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002. Ann Intern Med 2002;137:435-78.
72. Miedzinski LJ et al. Antimicrobial prophylaxis for open heart operations. Ann Thorac Surg 1990;50:800-07.
73. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995; 8:515-48.
74. Myers JP. Bite wound infections. Curr Infect Dis Rep 2003;5:416-25
75. Naresh K et al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. Ann Intern Med 1987;107:824-28.
76. Nau E et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria durign selective decontamination of the digestive tract. J Antimicrob Chemother 1990;25:881-83.
77. Nauseef WM, Maki DG. A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. N Engl J Med 1981;304:448-53.
78. Newman D et al. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetcs in a morbidity obese individual. Ann Pharmacother 2007;41:1734-39.
79. Nichols RL. Preventing surgical site infections: a surgeon's perspective. Emerg Infect Dis. 2001;7:220-4.
80. Nichols RL et al. Current practices of preoperative bowel preparation among north american colorectal surgeons. Clin Infect Dis 1997;24:609-19.
81. Nishimura RA et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart dieases: focused update on infective endocarditis. Circulation 2008;118:887-96.
82. Noskin GA, Murphy RL. Extrapulmonary infection with Pneumocystis carinii in patients receiving aerosolised pentamidine. Rev Inf Dis 1991;13:525.
83. Oldfield EC et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1998;26:611-19.
84. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. Pharmacotherapy 2007;27:1081-91.
85. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997;10:86-124.
86. Patzakis MJ. The use of antibiotics in open fractures. Surg Clin North Am 1975;55:1439-44.
87. Paulino F. Uso e abuso de antibióticos no pré e pós-operatório. Hospital (Rio) 1967;72(4):971-75.
88. Pavel A et al. Prophylactic antibiotics in clean orthopaetic surgery. J Bone Joint Surg 1974;56-A:777-82.
89. Pederzoli P et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Surg Gynecol Obstet 1993;176:480-83.
90. Perry CB, Gillepspie WA. Benzathine-penicillin in the prophylaxis of streptococcal infection of rheumatic children. Br Med J 1954;2:729.
91. Petri WA Jr. Infections in heart transplant recipients. Clin Infect Dis 1994;18:141-48.
92. Phan M et al. Antimicrobial prophylaxis for major head and neck surgery in cancer patients: sulbactam-ampicillin versus clindamycin-amikacin. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2014-19.
93. Platt R et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. N Engl J Med 1990;322:153-60.
94. Polk BF et al. Randomised clinical trial of perioperative cefazolin in preventing infection after hysterectomy. Lancet 1980;1:437-40.
95. Price DJE, Sleigh JD. Control of infection due to Klebsiella aerogenes in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. Lancet 1970;2:1213-15.
96. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 8a ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
97. Projeto Diretrizes. Federaçao Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Rotura prematura das membranas. Associaçao Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Vol. 2, 2008.
98. Read RC, Finch RG. Prophylaxis after splenectomy. J Antimicrob Chemother 1993;33:4-5.
99. Remington JS, Schimpff SC. Please, don't eat salads. N Engl J Med 1981;304:433-34.
100. Ribera E et al. Comparison of high and low doses of trimethroprim-sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 1999;29:1461-66.
101. Taber DJ et al. Valganciclovir prophylaxis in patients at high risk for the development of cytomegalovirus disease. Transpl Infect Dis 2004;6:101-09.
102. Ruf B et al. Efficay of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:325-29.
103. Safdar N et al. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl 2004;10:817-27.
104. Savitz SI et al. The risk of wound infection in lumbar disk surgery. Mount Sinai J Med 1991;58:179-82.
105. Serletti JM et al Efficacy of prophylactic antibiotics in reduction mammoplasty. Ann Plast Surg 1994; 33:476-80.
106. Sganga S. New perspectives in antibiotic prophylaxis for intra-abdominal surgery. J Hosp Infect 2002;50 (SupplA):S17-21.
107. Shapiro M. Prophylaxis in otolaryngologic surgery and neurosurgery: a critical review. Rev Infect Dis 1991;13 (Suppl 10):S858-68.
108. Shapiro M et al. Randomized clinical trial of intra-operative antimicrobial prophylaxis of infection after neurosurgical procedures. J Hospt Infect 1986;8:283-95.
109. Shearman CP et al. Single dose oral antibiotic cover for transurethral prostatectomy. Br J Urol 1988;62:434-38.
110. Snell GI et al. Lung transplant in patients over the age of 50. Transplantation 1993;55:562-66.
111. Sprauer MA et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. Am J Dis Child 1992;146:177-81.

112. Stabile DE, Jacobs AM. Development and application of antibiotic-loaded bone cement beads. J Am Podiatr Med Assoc 1990;80:354-59.
113. Starr MB. Prophylactic antibiotics for ophthalmic surgery. Surv Ophtalmol 1983;27:353-73.
114. Sutherland RD et al. Postoperative chest wound infections in patients requiring coronary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:944-47.
115. Takafuji ET et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. N Engl J Med 1984;310:497-500.
116. Tavares W. Profilaxia do tétano. Rev Assoc Med Bras 1982;28(Supl 1):10-14.
117. Ugburo AO et al. An evaluation of the role of systemic antibiotic prophylaxis in the control of burn wound infection at the Lagos University Teaching Hospital. Burns 2004;30:43-48.
118. Van der Waaij D, De Vries JMB. Determination of the colonization resistance of the digestive tract of individual mice. J Hyg (Lond) 1974;72:379-87.
119. Velasco E et al. Profilaxia antimicrobiana em cirurgias oncológicas. Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo 1997;52:209-16.
120. Villalobos T et al. Antibiotic prophylaxis after basilar skull fractures: a meta-analysis. Clin Infect Dis 1998;27:364-69.
121. Waib LF et al. Citomegalovirus e a infecção pelo HIV. Revisão da profilaxia secundária na era HAART. J Bras AIDS 1999;1:25-30.
122. Wang JH et al. Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs. Clin Infect Dis 1997;25:685-89.
123. Whitcup SM et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. JAMA 1999; 282:1633-37.
124. Wiener J et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. Clin Infect Dis 1995;20:861-67.
125. Wippel A. A infecção em cirurgia geral. Rev Bras Cir 1986;76:97-103.
126. Wippel A, Wiens AM. Antibióticos em cirurgia geral. Ars Cvrandi 1985;18:94-97.
127. Wittmann DH, Schein M. Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. Am J Surg 1996;172(Suppl 6 A):26S-32S.
128. Working Group Report. Chemoprophylaxis for candidosis and aspergillosis in neutropenia and transplantation: a review and recommendations. J Antimicrob Chemother 1993;32:5-21.
129. Wreghitt TG et al. Toxoplasmosis in heart and heart and lung transplant recipients. J Clin Pathol 1989;42:194-99.
130. Zanon U, Lisboa F. Biologia e profilaxia das infecções cirúrgicas. Rev Bras Cir 1981;71:111-17.
131. Zubowicz VN, Gravier M. Management of early human bites of the hand: a prospective randomized study. Plast Reconst Surg 1991;88:111-14.
132. Zwaveling JH et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. Crit Care Med 2002;30:1204-9.

Penicilinas e Inibidores de Beta-Lactamases

CAPÍTULO 11

Beta-lactaminas ou antibióticos beta-lactâmicos constituem um grupo de substâncias caracterizadas pela presença de um grupamento químico heterocíclico azetidinona denominado anel beta-lactâmico. O termo lactama designa uma amida cíclica; a letra grega beta (β) indica uma posição química: o segundo carbono mais próximo da função ácido carboxílico. Portanto, a denominação beta-lactâmico (β-lactâmico) significa uma amida cíclica com quatro lados, na qual se dá o fechamento da cadeia pela ligação do nitrogênio da amida ao carbono situado na posição beta (Figura 11.1). O anel beta-lactâmico é o responsável pela atividade antimicrobiana desse grupo de antibióticos, e seu rompimento em qualquer ponto resulta na perda completa da ação antimicrobiana desses fármacos.

A ligação do anel beta-lactâmico com um anel tiazolidínico origina o ácido penicilânico, o qual, ao conter um grupamento amina no carbono 6, transforma-se no ácido 6-aminopenicilânico (6-APA) (Fig. 11.1), núcleo central do qual derivam as penicilinas. A colocação de diferentes radicais químicos na posição 6 origina várias penicilinas, com distintas propriedades físico-químicas, farmacodinâmicas, antimicrobianas e de resistência à inativação enzimática (Fig. 11.2). As penicilinas são substancias ácidas e podem ser apresentadas sob a forma de sais de sódio ou potássio, ou em forma de ésteres.

Recentemente, outros derivados do ácido penicilânico vêm sendo estudados para uso na terapêutica, constituindo análogos das penicilinas. São as amidinopenicilinas, as metoxipenicilinas e as formamidopenicilinas, classes distintas de antibióticos ainda sem uso clínico. As penicilinas e seus análogos pertencem ao grupo químico de substâncias conhecidas com o nome penam ou penama. Antibióticos desse grupo caracterizam-se por apresentar um núcleo central formado pelo anel beta-lactâmico, ao qual se liga um pentaciclo saturado.

A ampla utilização das penicilinas e, também, das cefalosporinas ao longo dos anos fez surgir e serem selecionados microrganismos resistentes à sua ação em todos os continentes. O mecanismo mais frequente de resistência

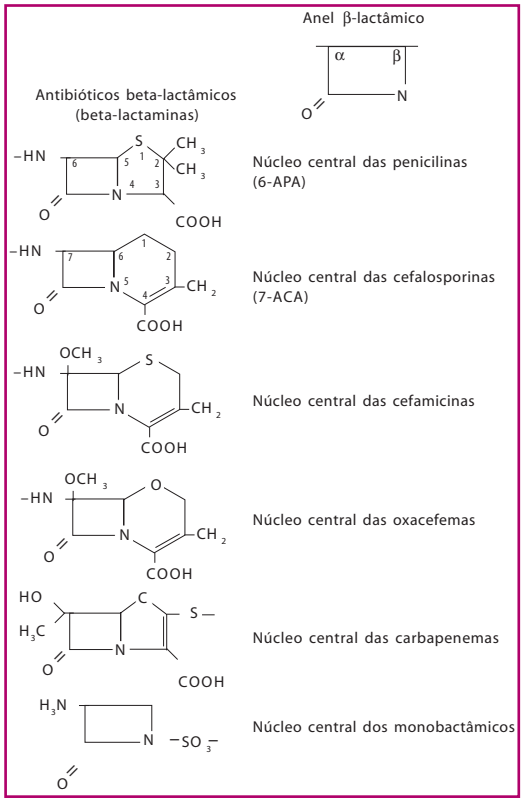

Fig. 11.1 *Antibióticos beta-lactâmicos (Beta-lactaminas).*

aos antibióticos beta-lactâmicos é a produção de enzimas do tipo beta-lactamase. Essas enzimas são codificadas em genes cromossômicos e plasmidiais, e, embora se distingam por várias características físico-químicas e biológicas, o resultado final da sua ação é o mesmo, isso é, a hidrólise do anel beta-lactâmico, destruindo a ação antimicrobiana dos antibióticos beta-lactâmicos.

Com a finalidade de bloquear a ação das beta-lactamases, foram desenvolvidas substâncias capazes de inibir sua ação, os inibidores de beta-lactamases. O princípio de seu valor terapêutico fundamenta-se em sua capacidade de inativar a ação da enzima e, assim, restaurar a ação de um antibiótico beta-lactâmico contra uma bactéria que lhe é resistente pelo mecanismo enzimático. As substâncias inibidoras de beta-lactamases em uso clínico são o ácido clavulânico (ou seu sal clavulanato), o sulbactam e o tazobactam. Tais substâncias são usadas principalmente em associação com penicilinas, em particular a ampicilina, a amoxicilina, a ticarcilina e a piperacilina, e representam um progresso terapêutico, ao tornar novamente eficaz a ação dessas penicilinas sobre alguns microrganismos que lhes são resistentes. Em alguns países europeus, no Japão e na Índia é utilizada a associação de cefoperazona (uma cefalosporina ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*) com sulbactam e, recentemente, novos inibidores de beta-lactamases encontram-se em ensaio clínico, como o avibactam associado com ceftazidima.

PENICILINAS

A penicilina G ou benzilpenicilina foi descoberta por Alexander Fleming, em 1928, no Hospital St. Mary, em Londres, ao observar a atividade antimicrobiana exercida por um fungo contaminante de uma cultura de *Staphylococcus aureus*. O fungo era o *Penicillium notatum* (atualmente *P. chrysogenum*), e a substância com ação antimicrobiana por ele produzida foi denominada penicilina, por Fleming. A penicilina só foi identificada em 1940, por Chain, Florey e colaboradores, que iniciaram a produção do antibiótico que modificou o prognóstico das doenças infecciosas. O rendimento inicial da obtenção da penicilina era extremamente baixo, necessitando-se de mais de 100 litros de meio de cultura para obter a quantidade de antibiótico necessária ao tratamento de um paciente. Com o desenvolvimento industrial, surgiram soluções para sua produção em larga escala, ao mesmo tempo em que permitiram a redução do custo. Assim, enquanto em 1945 cada 1.000.000 de unidades de penicilina custava 7,53 dólares, em 1969, este custo baixou para 11 centavos do dólar.

Uma outra data de destaque na história das penicilinas foi a descoberta, em 1959, por Batchelor e col., do processo simplificado de obtenção do ácido 6-aminopenicilânico, que possibilitou o desenvolvimento das penicilinas semissintéticas.

No processo normal de fermentação do *Penicillium*, várias penicilinas são produzidas (F, G, K, O, X, V), mas só são utilizadas na prática médica as penicilinas G e V, por serem as mais ativas. Estas penicilinas são chamadas naturais, pois resultam do processo fermentativo do fungo. Diferentemente, as penicilinas semissintéticas originam-se de um processo laboratorial em que modificações químicas são introduzidas no ácido 6-aminopenicilânico. Dessa forma, as penicilinas semissintéticas têm parte de sua obtenção realizada de modo natural (produção do 6-APA) e parte por síntese química (introdução dos radicais).

As penicilinas são divididas, portanto, em dois grandes grupos: naturais e semissintéticas, apresentando as fórmulas estruturais expostas a seguir (Figura 11.2).

PENICILINAS NATURAIS

As penicilinas naturais são as obtidas por fermentação a partir do *Penicillium chrysogenum*. Na prática clínica, são utilizadas a benzilpenicilina (penicilina G) e a fenoximetilpenicilina (penicilina V).

Penicilina G (Benzilpenicilina)

Caracteres Gerais. Mecanismo de Ação

A penicilina G, ou benzilpenicilina, foi descoberta por Fleming, sendo comunicada ao mundo científico em 1929. Atualmente, é obtida de uma variedade do *P. chrysogenum*. É apresen-

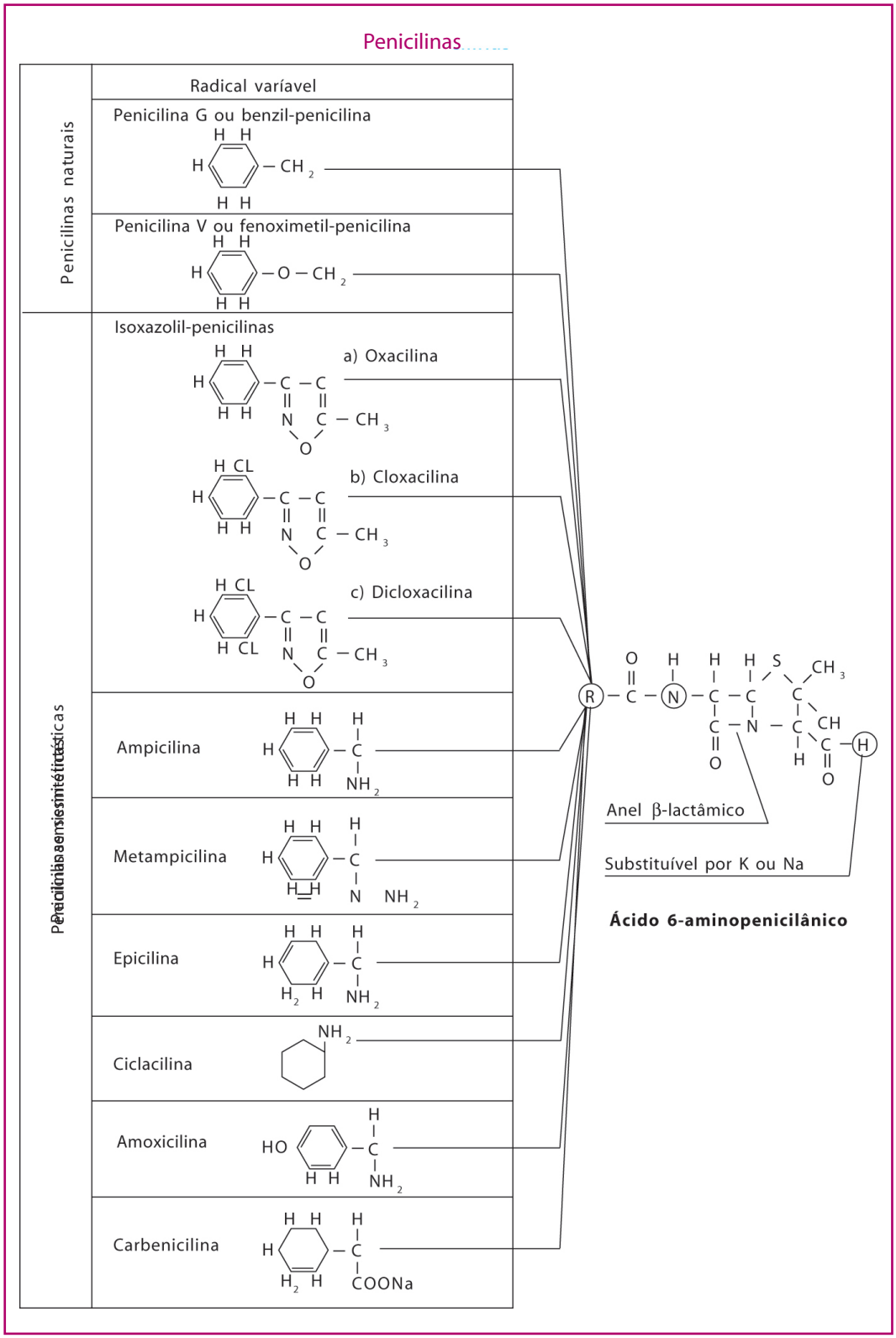

Fig. 11.2 *Penicilinas – fórmulas.*

tada sob a forma de sal alcalino sódico ou potássico. Cada 1.000.000 de unidades contém 1,6 mEq de potássio ou 1,5 mEq de sódio. Os sais alcalinos da penicilina apresentam-se como um pó cristalino, branco, inodoro, facilmente solúvel em água, muito higroscópio e instável em solução aquosa devido ao seu anel ß-lactâmico. Sob a forma cristalizada, em ausência de umidade, a penicilina G é bastante estável, conservando suas propriedades por três anos à temperatura de 20º a 25ºC. É inativada a 100ºC, em pH francamente ácido ou alcalino, e por ácidos, bases, sais de cobre, ferro e zinco, álcoois, agentes oxidantes e outras substâncias. A penicilina G é apresentada comercialmente em doses avaliadas em unidades, equivalendo 1 unidade a 0,6 mcg. Um miligrama de penicilina contém 1.670 unidades.

A penicilina G natural, também chamada de penicilina G cristalina, é rapidamente eliminada do organismo (cerca de 4 horas), o que levou à busca de processos ou sais que permitissem a sua ação mais prolongada. Atualmente, o prolongamento do tempo de ação da penicilina G é conseguido pelo uso de seus ésteres, a penicilina G procaína e a penicilina G benzatina. A penicilina G procaína resulta da associação da procaína com a penicilina e, injetada por via IM, a procaína provoca vasoconstrição local. Com isso, há diminuição de sua absorção, prolongando o tempo de ação. Cada 300.000 U de penicilina G procaína contém 120 mg de procaína. A penicilina G benzatina resulta da combinação de duas moléculas da penicilina com uma da NN'dibenziletilenodiamina (benzatina), uma macromolécula que libera lentamente a penicilina do local da injeção IM e promove níveis circulantes de penicilina durante dias. A potência da penicilina G benzatina é de, aproximadamente, 1.200 U/mg. Os ésteres da penicilina são pouco solúveis em água, apresentando-se como suspensões; mantêm sua estabilidade por dois (forma benzatínica) ou três anos (forma procaínica). Essas penicilinas apresentam o mesmo espectro de ação da penicilina cristalina, diferenciando-se somente pelo tempo de circulação mais prolongado e pela menor concentração de penicilina que alcançam no sangue. A Figura 11.3 exemplifica os níveis sanguíneos de penicilina alcançados com a injeção IM de uma mesma dose das diferentes apresentações da penicilina G.

A penicilina G tem ação bactericida sobre os germes que lhe são sensíveis. Seu mecanismo de ação resulta de sua ligação com as proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), inibindo a síntese da parede celular das bactérias em crescimento, causando sua lise osmótica, conforme discutido no Capítulo 4. Quando se utilizam concentrações baixas de penicilina contra uma bactéria sensível (concentrações consideradas subinbitórias), a penicilina G não causa a lise rápida das células, mas se formam microrganismos frágeis, aumentados de volume, em forma de cachos, que terminam, após algumas horas, por sofrer rompimento. Nesses germes aberrantes, a penicilina em concentração subinibitória tem efeito inicialmente bacteriostático, e tais células situadas na parte interna do grupamento de células não separadas podem encontrar-se protegidas da ação dos fagócitos.

Espectro de Ação

Na sua origem, a penicilina G mostrava-se ativa sobre bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos, espiroquetas e actinomicetos. Assim, tinha boa ação contra estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A (*S. pyogenes*), B (*S. agalactiae*), C (*S. equi, S. equisimilis*), D (*S. bovis*) e G, estreptococos do grupo viridans (*S. mitis, S. salivarius, S. sanguis, S. mutans, S. oralis e* outros), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), enterococos (*Enterococcus faecalis* e *E. faecium*), estafilococos (*S. aureus, S. epidermidis, S. saprophyticus),* bacilo diftérico, bacilo tetânico, *Neisseria meningitidis* (meningococo), *N. gonorrhoeae* (gonococo), bacilos causadores de gangrena (clostrídios), treponemas (*T. pallidum, T. pertenue, T. carateum*), leptospiras e actinomicetos.

Grande parte dessa ação antimicrobiana da penicilina G perdeu-se ao longo do tempo, devido ao surgimento de estirpes resistentes. Na atualidade, é ainda ativa contra estreptococos, clostrídios, leptospiras e treponemas. Tem ação, também, sobre as *Borrelia, Streptobacillus moniliformes, Spirillum minus, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes* e *Erysipelotrix*. Sua atividade sobre bactérias anaeróbias (*Veillonella, Fusobacterium, Eubacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus* e outros) é elevada, exceto

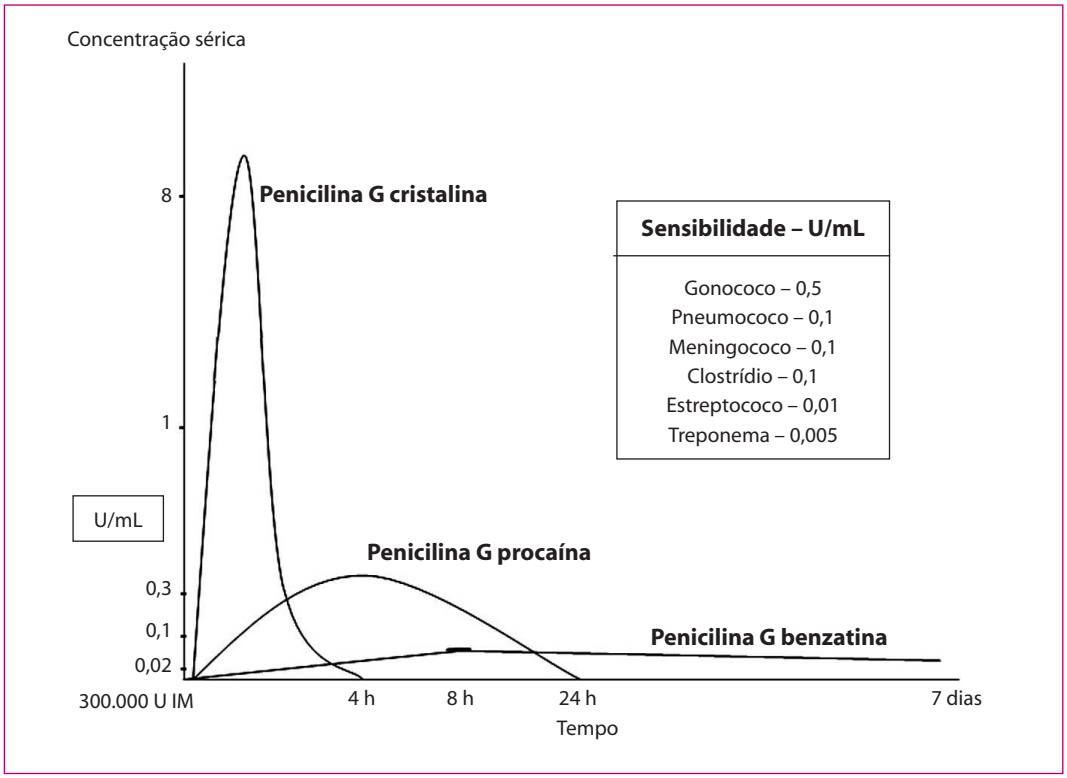

Fig. 11.3 *Níveis séricos de penicilina circulante após administração IM de mesma dose das diferentes apresentações da penicilina G.*

contra o *Bacteroides fragilis* e algumas cepas de *Fusobacterium*, que se mostram resistentes à droga. A penicilina G não é ativa contra bacilos gram-negativos, nem sobre *Mycoplasma, Legionella, Chlamydia* e *Ureaplasma*. Também, embora apresente boa atividade contra as bactérias do gênero *Actinomyces*, a penicilina G não é ativa contra as *Nocardia*.

A penicilina G tem elevada potência antimicrobiana (isto é, age em baixas concentrações), especialmente contra estreptococos do grupo A, pneumococos sensíveis, treponemas, clostrídios e outras bactérias anaeróbias sensíveis. Os estreptococos do grupo viridans habitualmente apresentam boa sensibilidade à penicilina, mas os estreptococos do grupo B são cerca de quatro vezes menos sensíveis que os estreptococos do grupo A. Os enterococos (*E. faecalis* e *E. faecium*) são pouco sensíveis à ação da penicilina G, havendo sinergismo de ação contra estas bactérias quando se associa a penicilina a um aminoglicosídeo, como a estreptomicina ou a gentamicina.

Apesar de muitas bactérias apresentarem excelente sensibilidade *in vitro* à penicilina, na prática clínica este antibiótico falha em certas condições causadas por estes germes. Assim, ocasionalmente, ocorre falha do tratamento de uma amigdalite pultácea causada pelo *Streptococcus pyogenes*, apesar do medicamento ter sido dado em dose correta. A causa para essas falhas pode ser a presença de um microrganismo produtor de penicilinase associado na infecção (p. ex., o *Staphylococcus aureus* ou a *Moraxella catarrhalis*), sendo o antibiótico inativado pela enzima, não agindo sobre o germe principal.

Resistência. Tolerância

Os bacilos gram-negativos anaeróbios são naturalmente resistentes à ação da penicilina G. Essa resistência natural se deve à incapacidade de este antibiótico ultrapassar a parede celular desses germes, ficando impedido, assim, de alcançar o seu receptor, as

proteínas ligadoras de penicilinas. Além disso, os bacilos gram-negativos, especialmente os de espécies de *Proteus, Enterobacter, Escherichia coli* e *Klebsiella*, podem produzir beta-lactamases mediadas por genes cromossômicos que inativam a penicilina. Também, o grupo do *Bacteroides fragilis* mostra-se resistente, principalmente, pela produção de beta-lactamases. O *Mycoplasma* e o *Ureaplasma* são microrganismos naturalmente resistentes às penicilinas por não possuírem parede celular, e as *Chlamydia* e *Legionella*, bactérias de localização intracelular, devido ao antibiótico não se concentrar no interior de células animais.

A resistência adquirida à penicilina é observada, atualmente, de maneira universal no *Staphylococcus aureus* e nos estafilococos coagulase-negativos, alcançando 95% a 100% dos espécimes hospitalares e 70% ou mais das amostras isoladas de pacientes ambulatoriais (cepas isoladas na comunidade). A resistência do estafilococo à penicilina foi adquirida principalmente pela transdução de plasmídios e ocorre devido à produção de beta-lactamases que inativam o antibiótico. A resistência adquirida em outros microrganismos tem uma distribuição menos difundida, observando-se resistência do meningococo em países da Europa, maior frequência de resistência do gonococo em todos os continentes e a difusão de cepas de pneumococos resistentes em países da Europa e Ásia, Austrália e EUA. Em nosso país, a maioria dos pneumococos causadores de infecções respiratórias ainda mantém a sensibilidade à penicilina; o meningococo mantém-se sensível; mas é elevada a resistência do gonococo. Entretanto, a resistência do pneumococo vem crescendo entre nós, sobretudo a resistência intermediária, conforme discutido no capítulo sobre resistência bacteriana. Dessa maneira, a penicilina não mais se mostra segura para o tratamento da meningoencefalite pneumocócica, considerando que sua concentração no liquor é inferior à sanguínea. A resistência de outras bactérias que não o estafilococo é adquirida por mecanismos de mutação, transdução e transposição genética, manifestando-se a resistência pela produção de beta-lactamases (como em várias estirpes do gonococo), modificação ou ausência de proteínas ligadoras de penicilinas (como nos pneumococos e enterococos) ou pela sua impossibilidade de atravessar os envoltórios da célula resistente (raro na resistência adquirida).

Os estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A, B, C e G não apresentam resistência à penicilina G, a qual constitui o antibiótico de escolha para o tratamento de infecções por eles causadas. Entretanto, raramente, podem ser isoladas cepas de estreptococos dos grupos C e G tolerantes (concentração bactericida dezenas ou centenas de vezes maiores que a concentração inibitória) à penicilina, mas que respondem à associação com um aminoglicosídeo ou com a rifampicina. A resistência entre os estreptococos do grupo viridans é rara, mas a tolerância tem sido encontrada com alguma frequência, indicando-se, para o combate a essas amostras, a elevação da dose da penicilina G ou a associação com antibióticos aminoglicosídeos. A potência antimicrobiana da penicilina G contra os enterococos é pequena, o que torna necessário o uso de doses elevadas desse antibiótico no tratamento das infecções enterocócicas. Além disso, a tolerância do germe à penicilina é marcante, necessitando haver concentrações, às vezes, acima de 100 mcg/ml para ocorrer a morte do enterococo. A associação da penicilina com estreptomicina ou gentamicina tem um efeito sinérgico significante contra o enterococo, reduzindo-se a concentração bactericida e ocorrendo a morte do germe pela ação das duas drogas.

Farmacocinética e Metabolismo

Absorção

A penicilina G cristalina é instável em meio acentuadamente ácido ou alcalino, sendo rapidamente inativada em pH 2 e pH 8. Entretanto, é estável e aumenta sua atividade antimicrobiana em meios ligeiramente ácidos, tais como os encontrados nos processos inflamatórios. A absorção da penicilina G por via oral é pequena e irregular; por isso, só é administrada por via parenteral. O seu uso tópico está proscrito, devido à grande sensibilização que provoca no organismo. Pomadas, soluções tópicas, aerossóis e outros preparados de uso local devem ser abandonados.

Por via intramuscular (IM), a penicilina G cristalina é rapidamente absorvida, atingindo níveis sanguíneos máximos em cerca de meia hora. Devido à rápida eliminação, o nível sanguíneo cai em quatro horas. Em virtude do inconveniente de se precisar fazer injeções de 4/4 horas, prefere-se a utilização, por via IM, dos sais de ação mais prolongada. Quando houver necessidade de concentrações mais elevadas, utiliza-se, então, a via intravenosa (IV).

Por via IV, somente se usa a penicilina cristalina. Essa via está reservada para os casos graves, em que se necessita manter níveis elevados e constantes de penicilina circulante. A administração IV da penicilina G pode ser feita pelo método gota a gota contínuo, dissolvida em soro glicosado ou fisiológico, ou pela injeção direta na veia, em doses fracionadas, a cada quatro horas. Mais frequentemente, prefere-se administrar a penicilina G por via IV dissolvida em pequena quantidade (50 ml) do solvente (solução salina ou glicosada), em gotejamento, por 15 a 30 minutos, o que diminui a ação irritante da droga e a sensação dolorosa causada pela injeção intravenosa direta da penicilina. Ao se empregar o primeiro método (gota a gota contínuo), deve-se trocar as soluções, pelo menos, a cada 12 horas, e é conveniente não adicionar outras substâncias ao frasco de soro contendo a penicilina, a fim de evitar sua inativação. Particularmente, não se deve adicionar bicarbonato a soluções de glicose contendo a penicilina G ou as penicilinas semissintéticas, pois o antibiótico é inativado rapidamente nessa circunstância.

A penicilina G procaína é uma das penicilinas de ação prolongada. Só pode ser aplicada por via IM e sua absorção e eliminação se fazem lentamente, mantendo níveis séricos por 18 a 24 horas. O nível sanguíneo máximo é alcançado em duas a quatro horas. É observado que o aumento da dose da penicilina G procaína provoca pequena elevação dos níveis séricos, mas prolonga o tempo durante o qual a penicilina pode ser detectada no soro. A penicilina procainada é apresentada, comercialmente, em ampolas, contendo 300.000 U de penicilina G procaína associada a 100.000 U da penicilina cristalina, com a finalidade de serem obtidos rápidos níveis sanguíneos.

A penicilina G benzatina é um sal pouco solúvel, somente administrado por via IM, capaz de manter níveis séricos baixos de penicilina por tempo prolongado de três, sete, 15, 21 e até 30 dias, dependendo da dose utilizada. O aumento da dose não provoca elevação significativa da concentração sanguínea, mas sim o alongamento do tempo de circulação da droga. Após a aplicação de qualquer dose, a absorção se faz de modo lento, e os níveis sanguíneos só começam a ser obtidos após oito horas.

Nos recém-nascidos, devido à imaturidade renal, o tempo de circulação da penicilina é mais prolongado.

Difusão e Metabolismo

A penicilina G se distribui facilmente pela maioria dos tecidos e líquidos orgânicos, atingindo concentrações terapêuticas nos músculos, pulmões, rins, fígado, gânglios, amígdalas, pele, baço, parede intestinal, líquidos sinovial, pleural e pericárdio, secreção brônquica, sêmen e bile. Sua difusão nos ossos, cérebro, seios da face, próstata, olhos, leite, saliva, líquido peritoneal, lágrima e líquido cefalorraquidiano é pequena ou nula na ausência de inflamação. A passagem da penicilina pela barreira hematoencefálica parece ocorrer normalmente; porém, a penicilina G é rapidamente retirada do liquor por mecanismo ativo de transporte da membrana meníngea. Nos pacientes com meningoencefalite, os níveis liquóricos são elevados, devido ao processo inflamatório que possibilita não só a maior passagem da penicilina do sangue para o liquor, como também interfere no mecanismo de transporte que remove a penicilina do espaço subaracnoide. A inflamação também altera outras barreiras naturais, permitindo a obtenção de níveis terapêuticos em abscessos, ouvido médio, seios da face, ossos, peritônio e cérebro. Mesmo na presença de inflamação, sua concentração na próstata e no olho é nula ou pequena. As penicilinas G procaína e benzatina não proporcionam concentrações adequadas no liquor.

A penicilina G cristalina atravessa a barreira placentária, atingindo concentração fetal e no líquido amniótico semelhante à materna, após 12 horas. A penicilina G procaína e a benzatina produzem baixos níveis de penicili-

na no feto, mas suficientes para o tratamento da sífilis congênita. A penicilina G tem pequena capacidade de penetrar nas células; por tal motivo, não é ativa sobre microrganismos de localização intracelular.

A penicilina G liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 60%. Somente a penicilina livre, não ligada às proteínas, exerce atividade antimicrobiana. Contudo, a ligação proteica é um processo reversível que permite a manutenção de níveis de penicilina atuante nos tecidos, facilitando, mesmo, o transporte do antibiótico para os tecidos inflamados contendo exsudatos ricos em proteínas.

A penicilina G é pouco metabolizada no fígado, mas é inativada em exsudatos purulentos do homem, provavelmente por uma proteína do pus com atividade enzimática de uma amidase. A meia-vida sérica da penicilina G cristalina é de meia hora em adultos normais. Em pacientes em anúria, a meia-vida aumenta para cerca de 10 horas, o que obriga a realização de ajustes na administração da droga.

Eliminação

A penicilina G é excretada rapidamente, principalmente por via renal, recolhendo-se na urina, após quatro horas, 75% a 90% da dose injetada. Cerca de 80% da quantidade eliminada pelos rins se faz por secreção ativa no túbulo proximal, sendo o restante eliminado por filtração glomerular. Os níveis séricos da penicilina podem ser mantidos mais elevados e por tempo mais prolongado pelo uso de probenecida, a qual bloqueia a secreção tubular e compete com a ligação proteica do antibiótico.

Nos pacientes com insuficiência renal grave, é necessário o ajuste na administração da penicilina G cristalina, conforme referido no Capítulo 8. Na criança recém-nascida, também é necessário fazer ajuste na administração deste antibiótico, conforme citado no Capítulo 8.

A penicilina G é eliminada no leite materno em pequena quantidade, podendo atingir concentrações, no leite, correspondentes a 10% a 20% daquela presente no plasma da nutriz.

Interações

A penicilina G sofre interferência em sua concentração sanguínea quando usada juntamente com a probenecida, a fenilbutazona e o ácido acetilsalicílico, substâncias que competem em sua ligação proteica e (as duas primeiras) bloqueiam a secreção tubular. Essas substâncias podem provocar uma elevação do nível sanguíneo da penicilina em torno de 20% a 30%.

A penicilina G sofre inativação quando em solução glicosada contendo bicarbonato (pH 8), o mesmo ocorrendo em soluções que têm vitaminas do complexo B e vitamina C.

O sinergismo antimicrobiano pode ocorrer com o uso da penicilina G associada a antibióticos aminoglicosídeos contra bactérias sensíveis ou parcialmente sensíveis às drogas. O antagonismo de ação tem sido observado com o uso associado das penicilinas com o cloranfenicol ou as tetraciclinas. A combinação de penicilina com inibidores de beta-lactamases favorece a atividade das penicilinas contra microrganismos produtores dessas enzimas. Esse efeito, entretanto, depende do tipo de beta-lactamase produzida pelo germe e do inibidor enzimático utilizado.

Indicações Clínicas e Doses

A penicilina G é indicada principalmente nas infecções por bactérias gram-positivas, por treponemas, clostrídios e *Neisseria,* variando a dose e o tipo de penicilina usada de acordo com a gravidade do caso e o tipo de germe infectante.

A principal indicação terapêutica da penicilina G benzatina é o tratamento da sífilis não neurológica e de outras treponematoses, nas quais é necessário manter a penicilinemia prolongada, embora não sejam necessários níveis séricos elevados.

A Coordenação DST/AIDS do Ministério da Saúde recomenda que, na sífilis primária, é suficiente uma dose de 2.400.000 U da penicilina G benzatina por via IM, dividida em 1.200.000 U em cada glúteo. Na sífilis adquirida recente (secundária e latente com menos de um ano de duração), a dose total é de 4.800.00 U, em duas tomadas de 2.400.000

U, com uma semana de intervalo. A sífilis da gestante é tratada de modo similar. Na sífilis tardia sem alterações neurológicas ou cardiovasculares, a penicilina G benzatina é recomendada na dose total de 7.200.000 U, em injeções semanais de 2.400.000 U (por três semanas), ou 1.200.000 U (por seis semanas). Na sífilis congênita sem alterações clínicas e na qual o exame do liquor não mostrou alterações e não há lesões ósseas, a penicilina G benzatina é utilizada na dose única de 50.000 U/kg. Na neurossífilis e na sífilis congênita com alterações clínicas e nos exames, é indicada a penicilina G cristalina, referida adiante.

No tratamento da pinta e da bouba, qualquer que seja o estágio da doença, é suficiente uma única dose IM de 2.400.000 U (metade da dose para crianças) da penicilina G benzatina.

Na angina (faringoamigdalite) e no impetigo estreptocócico, habitualmente, a injeção por via IM de uma única dose de 1.200.000 U da penicilina G benzatina (600.000 U para crianças com menos de 30 kg) é suficiente para a regressão dos sintomas e a erradicação do microrganismo.

O uso profilático da penicilina está indicado em pacientes que sofreram um surto agudo de febre reumática. Utiliza-se a penicilina G benzatina na dose, em adultos, de 1.200.000 U a cada três ou quatro semanas. A discussão sobre o intervalo entre as doses e o tempo de profilaxia foi realizada no Capítulo 9.

A penicilina G benzatina não deve ser utilizada no tratamento da erisipela, da pneumonia, da gonorreia, de feridas traumáticas e na profilaxia do tétano, pois os níveis séricos e tissulares são baixos e insuficientes para a erradicação dos agentes causais, ainda que sensíveis às penicilinas.

A penicilina G procaína está indicada em infecções estreptocócicas de média gravidade, como erisipela e escarlatina, recomendada na dose de 300.000 U por via IM, de 12/12 horas, ou 600.000 U a cada 24 horas, mantida por 10 dias. É possível a falha terapêutica da penicilina na terapia de infecções estreptocócicas da garganta em até 20% dos pacientes, devido à associação na microbiota da boca e faringe de microrganismos produtores de beta-lactamases (estafilococos, moraxela e outros), que inativam o antibiótico.

A penicilina G procaína também é utilizada no tratamento da pneumonia pneumocócica comunitária, na dose de 300.000 a 600.000 U, via IM, a cada 12 horas, em geral por sete a dez dias, embora a preferência nessa infecção seja pela amoxicilina, dada a facilidade do uso oral. Esse esquema terapêutico é também indicado para o erisipeloide e para as infecções fusoespirilares (angina de Plaut-Vincent).

O uso da penicilina G no tratamento de infecções genitais (uretrite, cervicite) ou sistêmicas (artrite, sepse) causadas por gonococos só tem interesse histórico, considerando a elevada resistência da *Neisseria gonorrhoeae*, na atualidade, à ação das penicilinas. Cefalosporinas da terceira geração são as melhores opções terapêuticas nas gonococcias.

A penicilina G cristalina, por via IV, é recomendada para o tratamento de infecções graves por microrganismos sensíveis. Nas infecções estreptocócicas graves causadas pelos estreptococos do grupo A e de outros grupos, tais como meningoencefalite, sepse, endocardite, erisipela toxêmica (sobretudo nos idosos ou no diabético descompensado), em geral recomendam-se doses diárias elevadas, regularmente fracionadas, de 4/4 horas, por via IV ou em infusão intravenosa contínua, gota a gota. Nas sepses e em meningoencefalites estreptocócicas, empregam-se 18 a 24 milhões de unidades ao dia para o adulto (300.000 a 500.000 U/kg/dia em crianças). Esta mesma dose da penicilina G cristalina é utilizada na endocardite bacteriana pelos estreptococos viridans, associada à estreptomicina, na dose de 15 mg/kg/dia (adultos, 0,5 g a cada 12 horas), ou à gentamicina, na dose de 3 a 5 mg/kg/dia (adultos, 180 a 240 mg/dia), fracionada de 12/12 horas, durante duas semanas.

Na endocardite e nas sepses causadas pelos enterococos, a penicilina G cristalina deve ser empregada associada à gentamicina, nas mesmas doses referidas para a endocardite por estreptococos, mantidos ambos antibióticos por quatro a seis semanas. Contudo, é preferível o emprego da ampicilina na endocardite por esse microrganismo. A gentamicina pode ser substituída por amicacina (15 mg/kg/dia). A associação de penicilinas (penicilina G ou

ampicilina) a aminoglicosídeos é também recomendada em outras infecções causadas pelos enterococos (sepse, pielonefrite).

Nas sepses causadas pelo pneumococo sensível, recomenda-se o emprego de doses elevadas de penicilina cristalina, usando-se, em adultos, 18 a 24 milhões U/dia, IV, fracionadas de 4/4 horas (em crianças, a dose é de 300.000 a 500.000 U/kg/dia). Essas mesmas doses plenas são, também, empregadas na doença meningocócica (meningoencefalite, meningococcemia) no Brasil. É conveniente injetar uma dose inicial alta de 75.000 a 100.000 U/kg, mantendo depois o esquema indicado.

Na meningoencefalite pneumocócica, considerando a sua gravidade e a possibilidade de infecção por uma cepa com resistência intermediária, é mais prudente, no Brasil, iniciar a terapêutica empírica utilizando uma cefalosporina da terceira (ceftriaxona) associada com vancomicina, até que se obtenha o resultado da cultura do liquor e do antibiograma.

A penicilina G cristalina é a apresentação mais indicada para o tratamento da sífilis congênita neonatal sintomática e com alterações liquóricas e ósseas, recomendada na dose de 50.000 U/kg/dia. Lembrar que na criança recém-nascida, sobretudo nos prematuros e no recém-nascido a termo, na primeira semana de vida, a dose da penicilina G é menor e o fracionamento da dose diária é maior, conforme apresentado no item sobre antimicrobianos no recém-nascido, do Capítulo 8. A penicilina G cristalina, IV, é, também, indicada para a neurossífilis, na dose de 12 a 24 milhões U/dia para adultos, fracionada de 4/4 horas, durante 10 dias.

As infecções puerperais causadas por estreptococos anaeróbios ou do grupo B, as infecções genitais por clostrídios, as pneumonias necrotizantes após aspiração e o abscesso pulmonar são indicações para o uso da penicilina G cristalina, nas doses plenas já citadas, geralmente associada a antibióticos aminoglicosídeos e/ou a medicamentos ativos contra o *Bacteroides fragilis* (clindamicina, metronidazol). Já as infecções por anaeróbios localizadas na boca, habitualmente, respondem à penicilina isoladamente (a menos que existam germes associados produtores de beta-lactamases). Nas celulites e fascites necrotizantes originadas em traumatismos ocorridos na comunidade e causadas por anaeróbios e por estreptococos, a penicilina é, também, a droga de escolha. Recomenda-se o uso associado de aminoglicosídeos e oxacilina, devido à provável associação de bacilos gram-negativos e estafilococos nessas infecções. Nas fascites abdominais pós-cirúrgica é mais recomendado o emprego de aminoglicosídeos (ou cefalosporinas ou quinolonas) associados a metronidazol ou clindamicina, considerando-se que os microrganismos mais prováveis são as enterobactérias e anaeróbios intestinais (*B. fragilis* e outros).

Nas infecções estafilocócicas comunitárias, atualmente, a penicilina G não é mais recomendada, realizando-se a terapêutica com uma penicilina resistente à penicilinase (oxacilina) ou uma cefalosporina de primeira geração, considerando-se a elevada resistência dos estafilococos pela produção beta-lactamase. E, nas regiões onde estafilococos isolados de infecções comunitárias já mostram resistência à oxacilina e à meticilina, conhecidos como Ca-MRSA, recomenda-se as opções antimicrobianas apresentadas na Tabela 11.1.

Na difteria, embora o tratamento antimicrobiano preferencial seja com a eritromicina ou a clindamicina, pode-se utilizar a penicilina procainada na dose de 300.000 a 600.000 U de 12/12 horas durante 14 dias. Nos casos de difteria maligna, é indicada a penicilina G cristalina por via IV na dose de 100.000 a 200.000 U/kg/dia. No tétano, em geral, utiliza-se a pe-

Tabela 11.1
Opções Terapêuticas para Infecções Causadas por Ca-MRSA

Gravidade Menor (Piodermites, Celulites) Via oral	**Gravidade Maior** (Pneumonia, Sepse, Artrite) Via intravenosa
Sulfametoxazol + trimetoprima	Vancomicina
Clindamicina	Teicoplanina
Tetraciclina	Daptomicina
	Linezolida
	Tigeciclina

nicilina G cristalina por via IV, aproveitando-se o fato de o paciente receber hidratação parenteral e, com isso, evitando-se a estimulação de contraturas paroxísticas pelas injeções musculares. Na gangrena gasosa, utiliza-se, também, a penicilina G cristalina por via IV, na dose de 300.000 U a 500.000 U/kg/dia, associada com clindamicina.

Nos pacientes com insuficiência renal discreta ou moderada, a penicilina G cristalina não sofre acúmulo, porque é metabolizada em maior quantidade e é eliminada em maior proporção pela bile, desde que não haja doença hepatobiliar. Nos casos de insuficiência renal grave (creatininemia superior a 6,4 mg% e *clearance* da creatinina abaixo de 10 ml/min), recomenda-se que o intervalo das doses seja aumentado para oito horas e que a dose máxima, por vez, seja de 1.600.000 U (30.000 U/kg). A penicilina G não é dialisável por diálise peritoneal, mas é por hemodiálise, estando indicada uma dose suplementar de 1.000.000 a 1.500.000 U, em adultos, após o processo dialítico.

Efeitos Adversos

A penicilina G é um dos antibióticos mais seguros em uso clínico, sendo mínima sua toxicidade. Esse antibiótico é utilizado na gestante com segurança, visto não provocar efeitos lesivos para o feto; igualmente, a droga oferece segurança de uso para o lactente e para a mulher que amamenta, sem necessidade de modificações no aleitamento.

Contudo, a penicilina G pode provocar paraefeitos de natureza irritativa, tóxica, superinfecção e, sobretudo, alérgica. Os paraefeitos irritativos se manifestam no local da injeção IM das apresentações de depósito (penicilinas procaína e benzatina) sob a forma de dor, indução, abscessos estéreis e flebites. A dor é muito pronunciada, especialmente quando se usa a penicilina-benzatina, e é tão mais intensa quanto maior for a dose injetada. Na administração intravenosa da penicilina G cristalina, é recomendável a dissolução da dose em 20 cm^3 de solução diluente e aplicação lenta em 10 minutos, ou melhor, a diluição de 50 ou 100 ml e aplicação em infusão, gota a gota, durante 30 minutos, para evitar flebites e dor à injeção. Quando se usava injeção intratecal de penicilina, com frequência eram relatados aracnoidite, mielite, meningite química e sinais de irritação encefálica. Tal uso está abandonado atualmente.

Os paraefeitos tóxicos ocorrem no sistema nervoso central, mas são raros e somente relatados pela injeção IV de quantidades elevadas de penicilina G cristalina, em doses acima de 20 milhões U/dia e, em geral, em pacientes com doença cerebral prévia, pacientes idosos, insuficiência renal e em pós-operatório de cirurgia cardíaca, com circulação extracorpórea. Manifestam-se por mioclonias, parestesias, convulsões, hiper-reflexia e coma.

Superinfecções após ou durante o uso de penicilina é uma ocorrência possível, principalmente com o uso prolongado da droga por via IV, sobrevindo especialmente no aparelho respiratório, cuja microbiota gram-positiva normal é destruída e substituída por germes resistentes. Superinfecções intestinais e vaginais são menos frequentes.

O principal efeito colateral da penicilina G é representado pelas manifestações de hipersensibilidade, que podem ser de pequena gravidade, destacando-se a urticária e outras erupções cutâneas, febre, eosinofilia, edema de Quincke, eritema nodoso, asma, rinite, prurido. Podem, entretanto, ser de gravidade maior, apresentando-se como choque anafilático, edema de glote, vasculite generalizada, hemólise, doença do soro, dermatite esfoliativa, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson. Esses efeitos alérgicos são devidos à própria penicilina, a produtos de sua degradação (ácido penicilênico, peniciloilamina, peniciloato), a impurezas remanescentes do processo de obtenção (proteínas derivadas do fungo produtor) ou à procaína e à benzatina utilizadas para prolongar a sua ação.

As manifestações alérgicas podem surgir imediatamente após a injeção, dentro de 15 a 20 minutos, e ser fatal ao paciente (choque anafilático, edema de glote) ou não (urticária, prurido). As reações podem ser aceleradas ou tardias, e surgir 48 horas ou alguns dias após o uso da droga, podendo, também, manifestar-se por quadros benignos (erupções cutâneas, febre) ou graves (hemólise, vasculite).

Habitualmente, a penicilina G apresenta hipersensibilidade cruzada com outras penicilinas; da mesma maneira, ocorrem reações alérgicas cruzadas entre as penicilinas e as cefalosporinas em 5% a 10% dos indivíduos. Entretanto, é possível que pacientes alérgicos às penicilinas semissintéticas não apresentem reação de hipersensibilidade à penicilina G, o que é explicado pela existência de determinantes antigênicos próprios nas diferentes penicilinas. Reações de hipersensibilidade às penicilinas acontecem em 0,7% a 10% dos pacientes medicados, relatando-se o choque anafilático em 0,004% a 0,04% dos casos e estimando-se a ocorrência de um a dois óbitos em cada 100.000 pacientes tratados. As reações alérgicas às penicilinas são menos frequentes em crianças e pessoas idosas, e são menos incidentes e graves com o emprego das penicilinas orais. Deve-se lembrar que o fato de uma pessoa já ter recebido injeções de penicilina anteriormente sem ter reações não exclui a possibilidade de vir a apresentar manifestações de hipersensibilidade ao receber novas doses. Também, é possível que uma pessoa apresente reações alérgicas à administração da penicilina pela primeira vez, devido à sensibilização prévia de seu organismo por produtos de fungo *Penicillium* existentes no meio ambiente ou à sensibilização anterior pela ingestão de penicilina juntamente com alimentos, tais como o leite procedente de vacas tratadas com penicilinas para o combate a mastites.

Embora sejam pouco frequentes as reações de hipersensibilidade imediata à penicilina, com risco de morte para o paciente, a administração parenteral deste antibiótico deve ser sempre cercada de cuidados, realizando-se um inquérito minucioso do passado alérgico do enfermo. Não parece haver uma correlação direta entre a história familiar ou pessoal de alergia a outros agentes (asma, rinite alérgica etc.), mas verifica-se uma propensão maior de hipersensibilidade à penicilina em pessoas alérgicas a outros medicamentos. Nesses casos, especialmente nos indivíduos com hipersensibilidade às cefalosporinas, o emprego da penicilina G deve ser realizado com cautela e cercado de cuidados. Naqueles indivíduos com história de alergia à penicilina G ou a outra penicilina, prefere-se a sua substituição por outro antimicrobiano com espectro de ação semelhante.

Entretanto, considerando-se que cerca de 30% a 50% das histórias de alergia à penicilina não correspondem à realidade, nos casos em que se impõe o seu uso, principalmente nas endocardites estreptocócicas e enterocócicas, e na sífilis em gestante, está indicada a realização de testes cutâneos de sensibilidade. A alergia à penicilina mediada por Ig E, constituindo as reações imediatas, ou anafiláticas, e as reações aceleradas, pode ser determinada por meio de testes realizados *in vivo* (testes cutâneos) e *in vitro*. Dentre esses, são empregados principalmente uma técnica de radiomunoensaio chamada RAST e o teste de transformação de linfócitos (LTT), não disponíveis entre nós na prática clínica. Os testes cutâneos determinam a hipersensibilidade individual à penicilina e seus metabólitos, os quais são divididos em dois grupos: o determinante antigênico maior, formado pelo ácido benzilpenicilínico ligado a proteínas plasmáticas ou teciduais, e os determinantes antigênicos menores, formados por benzilpeniciloato, ácido benzilpeniciloico e outros dez metabólitos. O determinante antigênico maior está relacionado geralmente a reações aceleradas ou tardias, como a asma e urticária, raramente causando reação anafilática. Os determinantes antigênicos menores estão envolvidos em reações mais graves e aceleradas (urticária, broncoespasmo, edema de glote, prurido, choque) e tardias (erupções, doença do soro).

Os testes cutâneos de sensibilidade à penicilina delimitam a sensibilidade ao determinante maior, usando-se como antígeno a peniciloilpolilisina (PPL), e aos determinantes menores, usando como antígeno uma mistura de substâncias como o ácido peniciloico, penicilenato e peniloato, ou a própria penicilina G. Em nosso país, a PPL e a mistura de determinantes menores não são disponíveis com facilidade, e o teste é realizado empregando-se a penicilina G, o que, do ponto de vista prático, é suficiente para a demonstração da alergia aos antígenos que mais frequentemente provocam anafilaxia e risco imediato de morte do paciente. Deve-se enfatizar que os testes cutâneos não são inócuos, podendo sensibi-

lizar o paciente ou mesmo provocar reações alérgicas, e que um teste cutâneo negativo não exclui inteiramente a possibilidade de reação à penicilina. Por outro lado, é possível que apareçam reações falso-positivas em cerca de 10% dos indivíduos. Nos trabalhos de Baldy e col., Green e col., Sher e Voss e col., o leitor encontrará outras informações sobre hipersensibilidade às penicilinas.

Do trabalho de Baldy e col. reproduzimos na Tabela 11.2 a técnica e a interpretação dos testes cutâneos para a avaliação da sensibilidade às penicilinas. Deve-se frisar que os testes referidos não avaliam as reações à penicilina dos tipos II, III e IV de Gell e Coombs (plaquetopenia, hemólise, eritema polimorfo, vasculites, dermatite de contato e outras). Portanto, em pacientes com história de alergia às penicilinas, é mais prudente empregar outras opções terapêuticas, justificando-se os testes somente em situações clínicas em que o uso das penicilinas é mandatório (tratamento da endocardite por estreptococos e enterococos, e da sífilis em gestantes, bem como profilaxia da febre reumática). Deve-se lembrar que o teste de sensibilidade positivo para alergia à penicilina G é demonstrativo de alergia para as penicilinas em geral.

Tabela 11.2
Técnica para a Realização de Testes Cutâneos para a Avaliação de Sensibilidade (reação imediata) à Penicilina e sua Interpretação

1ª PARTE — TESTE DE ESCARIFICAÇÃO
1) Escarificar área de aproximadamente 1 cm da pele do braço com agulha 13 x 4,5 (agulha de insulina). 2) Pingar sobre a área escarificada uma gota de solução: 1:10.000 da penicilina G cristalina. 3) Fazer a leitura 15 a 20 minutos depois. O teste será considerado positivo se ocorrer a formação de pápula ou indução com halo de eritema com mais de 2 mm de diâmetro. Conclusão: sendo positivo o resultado deste teste, deve-se contraindicar a administração de penicilina; se o resultado for negativo, segue-se à realização do teste intradérmico.
2ª PARTE — TESTE INTRADÉRMICO
1) Injetar na face anterior do antebraço, por via intradérmica, 0,02 (a 0,04 ml) da solução a 1:10.000 de penicilina G cristalina (usar seringa e agulha de insulina). Medir o diâmetro da pápula formada. Como controle, injetar, também, por via intradérmica, no mesmo braço, 15 cm ou mais do local onde se aplicou a penicilina, 0,02 ml de soro fisiológico. 2) Fazer a leitura 15 a 20 minutos depois. O teste é considerado positivo se se formar nódulo (com ou sem eritema no seu contorno), cujo diâmetro seja pelo menos 1 a 2 mm maior do que o da pápula formada pela injeção. Quando há aumento de 1 a 2 mm no diâmetro da pápula, mas não aparece eritema, o resultado é considerado negativo. O resultado também é considerado negativo se aparece eritema, sem aumento significativo do diâmetro da pápula. Outra forma de leitura do teste consiste em avaliar simplesmente o aparecimento de nódulo ou indução: se o seu diâmetro médio for maior que 5 mm (independentemente de haver ou não o aparecimento de eritema), a reação é considerada positiva.
Observação: Esses testes devem ser realizados por médico ou por técnico habilitado (com supervisão médica), em local onde se disponha de recursos para atendimento de eventual reação anafilática: solução aquosa de adrenalina a 1:1.000, anti-histamínico injetável, corticosteroide (hidrocortisona ou metilprednisolona), aminofilina, antiarrítmicos, soro fisiológico, eletrólitos, oxigênio e equipamento para assistência ventilatória (em condições ideais: monitor cardíaco e aparelho de respiração controlada).

Fonte: Baldy JLS e col. Rev Assoc Med Bras 1984;30: 247.

Nos pacientes que têm necessidade absoluta de receber a terapêutica penicilínica e apresentam teste de sensibilidade positivo para estas drogas, indica-se a dessensibilização, que pode ser realizada por via oral, subcutânea ou intradérmica. Habitualmente, utiliza-se a via subcutânea, com a injeção repetida de concentrações crescentes da penicilina G e iniciada com uma solução contendo 100 U/ml. Esta solução é conseguida diluindo-se 1 ml de uma solução com 1.000.000 U/ml em 9 ml de solução salina isotônica, obtendo-se uma diluição de 100.000 U/ml. Sucessivamente, vai-se realizando novas diluições, tomando-se 1 ml da solução do antibiótico e dissolvendo-se em 9 ml de solução salina, até alcançar 100 U/ml.

A dessensibilização é iniciada com a injeção subcutânea de cinco unidades da penicilina G, isto é, 0,05 ml da solução com 100 U/ml. Em seguida, prossegue-se à dessensibilização com a injeção de doses crescentes do antibiótico, com intervalos de 15 minutos entre cada injeção. Recomenda-se que, ao ser alcançada a diluição de 10.000 U/ml, seja realizado um novo teste de sensibilidade (por escarificação e intradérmico). Se negativo, prossegue-se à dessensibilização; se positivo, retornar para uma diluição 10 vezes menor (1.000 U/ml) e reiniciar a injeção progressiva de doses crescentes da droga. Ao ser atingida a dessensibilização com a dose de 800.000 U (0,8 ml da solução a 1.000.000 U/ml), faz-se novo teste de sensibilidade, que, em geral, é negativo. Nesse ponto, inicia-se a terapêutica intravenosa com a dose preconizada da penicilina, devendo-se manter material de intubação e oxigenação, ampolas de adrenalina e corticosteroides disponíveis para emprego, no caso de emergência anafilática. Entretanto, corticosteroides e anti-histamínicos não devem ser administrados precedendo a dessensibilização ou no curso desta (a não ser que seja necessário, devido a reações anafiláticas), para não mascarar possíveis reações durante a dessensibilização. Uma vez iniciada a terapêutica, a administração subsequente de novas doses da penicilina em geral não provoca reações. Contudo, deve-se enfatizar que se a penicilina for interrompida por mais de 48 horas, o paciente pode reassumir seu estado de sensibilidade à droga, sendo novamente necessários os cuidados de dessensibilização da droga.

Além dos paraefeitos relatados, podem ocorrer outros acidentes pelo uso da penicilina. O primeiro está relacionado à introdução de grandes quantidades de potássio nos pacientes que utilizam elevadas doses da penicilina G cristalina. A introdução rápida da benzilpenicilina potássica pode causar arritmias cardíacas, e as doses elevadas podem levar à hiperpotassemia em pacientes com lesão renal prévia. O outro acidente está relacionado à injeção da penicilina G procaína ou da penicilina G benzatina diretamente no interior de um vaso, provocando fenômenos tromboembólicos, que se manifestarão por embolia pulmonar ou obstrução arterial, com necrose da parte irrigada.

Disponibilidade da Droga

As penicilinas G cristalina, procaína e benzatina constam da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e estão disponíveis nos centros governamentais de atendimento à saúde. A penicilina G cristalina (benzilpenicilina potássica) é oferecida comercialmente em apresentação genérica (Benzilpenicilina potássica®), em frasco-ampola com 5.000.000 U, e em especialidades farmacêuticas em frascos com pó para solução injetável com 1.000.000, 5.000.000 e 10.000.000 U. A penicilina G procaína (benzilpenicilina procaína) é apresentada em frasco-ampola contendo 300.000 U de penicilina G procaína e 100.000 U de penicilina cristalina, na especialidade farmacêutica de referência Despacilina® (Bristol-Myers Squibb). A penicilina G benzatina é apresentada em frascos-ampola com 600.000 e 1.200.000 U, na especialidade farmacêutica de referência Benzetacil® (Eurofarma). A benzilpenicilina cristalina, a procaína e a benzatina são comercializadas em vários medicamentos similares para uso injetável.

Penicilina V

A penicilina V ou fenoximetilpenicilina é obtida pela adição de ácido fenoxiacético aos meios de cultura do *P. chrysogenum*. Seu espectro de atividade e mecanismo de ação é

semelhante ao da penicilina G. Seu diferencial é o uso por via oral, pois esta penicilina é mais resistente à inativação ácida. Entretanto, embora seja resistente ao meio ácido e absorvida pelo duodeno, a absorção da penicilina V é diminuída pelos alimentos e não ocorre de modo regular, havendo variações individuais nas concentrações séricas atingidas. Além disso, é limitado seu uso em adultos devido à intolerância gástrica que provoca. Crianças, em geral, toleram bem a droga.

A penicilina V é uma alternativa da penicilina G procaína para infecções de pequena gravidade causadas por estreptococos (amigdalite, impetigo). Tem o inconveniente de exigir tomada a cada 6 horas, o que dificulta a adesão ao tratamento por 10 dias. É, ainda, o substituto da penicilina G benzatina na profilaxia da febre reumática.

A dose terapêutica recomendada para a amigdalite e para o impetigo estreptocócico é de 40.000 a 50.000 U/kg/dia (correspondendo a 20 a 40 mg/kg/dia), fracionada de 6/6 horas. É apresentada somente para uso oral, com doses avaliadas em unidades ou miligramas, nas quais 125 mg correspondem a 200.000 U.

Os efeitos alérgicos da penicilina V são os mesmos da penicilina G, sendo muito rara a ocorrência de choque anafilático. Sua utilização por via oral leva a manifestações de intolerância digestória em cerca de 5% dos pacientes, com dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. A penicilina V é apresentada no Brasil sob a forma de sal potássico, em formulações de comprimidos e suspensão. Faz parte da RENAME, e é comercializada em apresentação genérica (Fenoximetilpenicilina potássica®), em comprimidos com 500.000U, em suspensão oral com 400.000 U/5ml, na especialidade farmacêutica de referência Pen-Ve-Oral® e em medicamentos similares nas mesmas apresentações farmacêuticas.

PENICILINAS SEMISSINTÉTICAS

Embora sintetizado por Sheeham em 1958, foi em 1959 que Batchelor e col. descobriram a obtenção simplificada do ácido 6-aminopenicilânico (6-APA), substância que constitui o núcleo central da penicilina G. Inaugurava-se o campo dos antibióticos semissintéticos, caracterizados por terem parte de sua obtenção realizada por processo fermentativo e parte resultante de interações químicas, artificialmente introduzindo radicais sobre o núcleo obtido pelo processo de fermentação natural.

As penicilinas semissintéticas constituem atualmente um amplo conjunto de antibióticos que, de acordo com sua atividade antibacteriana, pode ser subdividido em cinco grupos:

— penicilinas de pequeno espectro, absorvíveis por via oral e sensíveis à ação da penicilinase; ex.: feneticilina e propicilina (não comercializadas no Brasil);

— penicilinas de pequeno espectro, resistentes à ação da penicilinase. São as penicilinas antiestafilocócicas; ex.: meticilina, oxacilina e seus derivados (cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina);

— penicilinas de largo espectro; ex.: ampicilina, amoxicilina, epicilina (são também conhecidas como penicilinas da segunda geração);

— penicilinas antipseudomonas; ex.: carbenicilina, ticarcilina (são também conhecidas como penicilinas da terceira geração);

— penicilinas de espectro de ação ampliado; ex.: azlocilina, mezlocilina, piperacilina (são também conhecidas com penicilinas da quarta geração).

Discutiremos, a seguir, as penicilinas semissintéticas, divididas de acordo com sua base química, fazendo-se referência principalmente aos antibióticos em uso comercial no Brasil.

Penicilinas antiestafilocócicas

As isoxazolilpenicilinas (oxacilina e derivados), juntamente com a meticilina, nafcilina, difenicilina, pirazocilina e quinacilina, constituem um grupo de penicilinas resistentes à ação da penicilinase produzida por estafilococos. A meticilina foi a primeira penicilina semi-sintética que mostrou a propriedade de resistir à inativação pela penicilinase. Apresenta pequeno espectro de ação, atuando sobre bactérias gram-positivas e cocos gram-negativos, mas sua potência antimicrobiana é menor do que a da penicilina G. Contudo, age contra estafilo-

cocos que resistem à penicilina G. É inativada em meio ácido; só é administrada por via parenteral. Com o surgimento das isoxazolilpenicilinas, também resistentes à inativação pela penicilinase e com a vantagem de poderem ser absorvidas por via oral, a meticilina deixou de ser utilizada, mas a nafcilina continua a sê-lo em vários países. No Brasil só a oxacilina está disponível.

Oxacilina

Caracteres Gerais. Mecanismo e Espectro de Ação

A oxacilina e seus derivados pertencem ao grupo químico das isoxazolilpenicilinas, e são mais efetivas *in vitro* que a meticilina contra os estafilococos, com a vantagem de serem absorvidas por via oral. Caracterizam-se pela presença de uma cadeia lateral isoxazolil (Fig. 11.2), que é a responsável pela resistência destas penicilinas à ação de penicilinase, provavelmente por meio do bloqueio no ponto de ligação desta enzima com a penicilina. Embora resistentes à inativação pela penicilinase, esses antibióticos sofrem inativação por outras beta-lactamases produzidas por enterobactérias e pseudomonas.

A primeira isoxazolilpenicilina a ser sintetizada foi a oxacilina, em 1961, seguindo-se seus derivados clorados (cloxacilina, dicloxacilina) e fluorados (flucloxacilina). A oxacilina e seus derivados apresentam propriedades físicas, químicas e antimicrobianas semelhantes, variando em aspectos farmacocinéticos. Todas apresentam estabilidade em meio ácido, mostram-se resistentes à ação de penicilinases, têm ação bactericida sobre os germes sensíveis e seu mecanismo de ação é semelhante ao da penicilina G. Os derivados são mais bem absorvidos por via oral do que a oxacilina, e a dicloxacilina já foi comercializada no Brasil. Na atualidade, somente a oxacilina é disponível e em apresentações para uso parenteral, sob a forma de oxacilina sódica, contendo 3 mEq de sódio em cada ampola de 1 g.

A oxacilina é ativa contra cocos e bacilos gram-positivos, aeróbios e anaeróbios. No entanto não age contra os enterococos, e é pouco ativa contra os cocos gram-negativos (neissérias). Sua atividade contra o pneumococo sofre as mesmas limitações referidas para a penicilina G. Sua importância clínica está na atividade contra os estafilococos produtores de penicilinase, que atualmente predominam como causa de estafilococcias comunitárias.

A importância clínica da oxacilina está na atividade contra os estafilococos produtores de penicilinase, que atualmente predominam como causa de estafilococcias comunitárias. Contudo, no ambiente hospitalar, no Brasil, a ocorrência de estafilococos, tanto os *S. aureus* como os *S. epidermidis*, resistentes à oxacilina atinge 30% a 60% das cepas isoladas. Essa resistência é cruzada com a meticilina, e tais germes são conhecidos como meticilinarresistentes (MRSA) ou oxacilinarresistentes (ORSA). Os estafilococos meticilinarresistentes, habitualmente, manifestam sua resistência por alterações nas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), receptores de ação dos antibióticos beta-lactâmicos. Além disso, a resistência pode ser devida à ausência de algumas proteínas ligadoras e, também, a alterações na permeabilidade do envoltório bacteriano, impedindo o antibiótico de atingir o seu receptor. Mais recentemente, vêm sendo descritas cepas de *S. aureus* superprodutoras de grande quantidade de beta-lactamases e que mostram resistência à oxacilina e à meticilina. Estes estafilococos, chamados AORSA (*acquired oxacillin-resistant S. aureus*), do mesmo modo que os estafilococos ORSA, são sensíveis à ação da vancomicina, da teicoplanina e da clindamicina.

Farmacocinética e Metabolismo

A oxacilina é absorvida por via oral e parenteral. A biodisponibilidade da oxacilina por via oral é de somente 30%. Ela sofre influência da alimentação e apresenta variações individuais. Dessa maneira, a concentração sanguínea pode ficar aquém da necessária ao combate aos microrganismos. Em vista disso, a oxacilina só é indicada para o tratamento de infecções estafilocócicas graves, por via intravenosa (IV). Nas estafilococcias de menor gravidade ou para dar continuidade por via oral ao tratamento iniciado com oxacilina IV, a dicloxacilina é a droga de escolha, visto ser mais bem absorvida por via oral e ter melhor

biodisponibilidade (50%). Contudo, este derivado não é mais disponível no Brasil e, nestas circunstâncias, utiliza-se como alternativa uma cefalosporina da primeira geração por via oral.

A oxacilina distribui-se e atinge concentrações terapêuticas nos tecidos e líquidos orgânicos. Sua meia-vida sérica é de 30 minutos, e sua ligação às proteínas do soro é de cerca de 90%. Atravessa a placenta, mas as concentrações atingidas no feto e no líquido amniótico são baixas, podendo ser insuficientes para efeito terapêutico nesses locais. Não atravessa a barreira hematoencefálica normal; entretanto, em indivíduos com meningite, são alcançados níveis no líquido cefalorraquidiano, que exerce ação sobre estafilococos aí situados. Elimina-se, principalmente, por secreção tubular renal e, em pequena parte, pela bile. Não sofre acúmulo em pacientes com insuficiência renal devido aos mecanismos extrarrenais de eliminação e a sua metabolização. Mesmo em pacientes com insuficiência renal grave, o intervalo de aplicação das doses pode ser mantido em quatro a seis horas. Esse antibiótico não é dialisável por diálise peritoneal, nem por hemodiálise.

Indicações Clínicas e Doses

A grande utilização clínica da oxacilina encontra-se nas infecções estafilocócicas graves, tais como impetigo bolhoso, celulite flegmonosa, síndrome da pele escaldada, furunculose generalizada, broncopneumonia, osteomielite, meningites, sepse, abscesso, artrite séptica e endocardite.

Na sepse estafilocócica, pode haver vantagem na associação da oxacilina com a gentamicina ou com a amicacina, nos três ou cinco primeiros dias. Essa associação também é recomendada na endocardite estafilocócica, adicionando-se, ainda, a rifampicina em pacientes com próteses valvares. A oxacilina e a rifampicina, nessa situação, serão mantidas pelo menos durante seis semanas.

A oxacilina é utilizada na dose de 100 mg/kg/dia, tanto por via oral como parenteral, fracionada de 4/4 ou 6/6 horas. Em casos de maior gravidade, recomenda-se a dose de 200 mg/kg/dia.

Efeitos Adversos

Os efeitos colaterais observados com a oxacilina são de natureza irritativa, alérgica e superinfecções. Por via oral, podem levar a náuseas, vômitos, dor abdominal; por via IM, causa intensa dor no local da injeção; e, por via IV, pode ocasionar flebite. Podem surgir reações alérgicas, que são cruzadas com outras penicilinas. Casos de hepatite colestática de natureza alérgica já foram referidos com a oxacilina. Superinfecções são possíveis.

Disponibilidade da Droga

A oxacilina faz parte da RENAME, e está disponível em centros hospitalares governamentais em frasco-ampola com 500 mg. É comercializada em apresentação genérica (Oxacilina Sódica®) e na especialidade farmacêutica de referência Staficilin-N® (Bristol-Myers Squibb), e em medicamentos similares, também em frasco-ampola com 500 mg.

Aminopenicilinas. Ampicilina e Amoxicilina

A ampicilina, descoberta em 1961, foi a primeira penicilina semissintética capaz de agir contra bacilos gram-negativos. Pertence ao grupo químico das aminopenicilinas, e a partir de sua descoberta foram desenvolvidas outras penicilinas que guardam as mesmas propriedades antimicrobianas, mas têm características farmacocinéticas mais favoráveis. As aminopenicilinas são também chamadas de penicilinas da segunda geração. São disponíveis para uso clínico no Brasil a ampicilina e a amoxicilina, isoladas ou associadas a substâncias inibidoras de beta-lactamases (ácido clavulânico e sulbactam), com a finalidade de restaurar sua ação contra alguns microrganismos produtores de beta-lactamases.

Ampicilina. Ampicilina + Sulbactam

Caracteres Gerais. Mecanismo e Espectro de Ação

A ampicilina é caracterizada por apresentar estabilidade em meio ácido e ter efeito

sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas. No entanto, é inativada pela ação da penicilinase estafilocócica e de beta-lactamases produzidas por cepas resistentes de bacilos gram-negativos. Sofre absorção por via oral, muito embora esta absorção seja irregular, além de sofrer a interferência dos alimentos. Para melhorar sua absorção, foram desenvolvidos vários derivados (talampicilina, pivampicilina, bacampicilina, bacampicilina e outros) que se comportam como pró-drogas, isto é, sofrem biotransformação no organismo, liberando a ampicilina, que é o seu princípio ativo. As pró-drogas da ampicilina não são mais comercializadas no Brasil. A ampicilina é apresentada sob forma tri-hidratada e anidra, para uso oral, e sob a forma sódica, mais solúvel, para uso parenteral. Cada grama de ampicilina sódica contém 4,2 a 5,2 mEq de sódio.

Mais recentemente, a ampicilina tornou-se disponível em associação com o sulbactam, um inibidor de beta-lactamase, restaurando-se, assim, sua atividade contra microrganismos produtores de alguns tipos desta enzima e que se mostram resistentes à ampicilina isolada. A associação de ampicilina com sulbactam para uso oral é conhecida pelo nome sultamicilina.

A ampicilina é um antibiótico bactericida, apresentando mecanismo de ação semelhante ao da penicilina G. A potência de ação da ampicilina sobre os cocos gram-negativos e gram-positivos é, comparativamente, menor que a da penicilina G.

À época de seu lançamento (início da década de 1960), a ampicilina mostrava-se ativa contra bactérias gram-positivas (estreptococo beta-hemolítico e viridans, enterococo, pneumococo, estafilococo não produtor de penicilinase, listéria, clostrídios, bacilo diftérico) e várias bactérias gram-negativas (meningococo, gonococo, *Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis*, *Salmonella, Shigella, Brucella, Yersinia, Pasteurella, Escherichia coli*), inclusive bactérias anaeróbias (*Actinomyces, Veillonella*, *Fusobacterium* e outros), exceto o *Bacteroides fragilis.* Não apresentava atividade contra *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus* indol-positivos, *Serratia, Pseudomonas*, bem como contra riquétsias, micoplasmas e clamídias. Devido a sua inativação pela penicilinase, a ampicilina, desde logo, mostrou-se desprovida de ação sobre estafilococos que elaborassem esta enzima.

Em consequência do seu uso difundido e maciço em todo o mundo, a resistência bacteriana à ampicilina desenvolveu-se de maneira constante e ascendente, sendo atualmente incerta a eficácia da droga ante infecções causadas por bacilos gram-negativos e estafilococos. No Brasil, a ampicilina mantém sua atividade praticamente inalterada sobre o meningococo, estreptococo do grupo A, bacilos gram-positivos e os anaeróbios (exceto o *B. fragilis*). Ao contrário, a emergência de cepas resistentes de *Haemophilus, Shigella, Salmonella, Escherichia coli, Proteus mirabilis,* estafilococos, enterococos e gonococo impede a garantia de êxito terapêutico da ampicilina nas infecções por tais germes. Em relação ao pneumococo resistente à benzilpenicilina causador de meningoencefalites, a resistência manifesta-se igualmente para a ampicilina.

Nos bacilos gram-negativos, o mecanismo bioquímico principal de manifestação da resistência é a produção de beta-lactamases, as quais inativam o antibiótico ao romperem seu anel beta-lactâmico. Devido a este fato, a ampicilina vem sendo utilizada em associação com inibidores de beta-lactamases para combater os microrganismos ampicilinarresistentes. Em particular, a combinação da ampicilina com o sulbactam mostra-se ativa contra cepas ampicilinarresistentes de estafilococo, gonococo, *Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis* e várias cepas de *E. coli, Proteus* e *Serratia*, produtoras de beta-lactamases. A associação da ampicilina com inibidores de beta-lactamases não age, porém, em pneumococos e enterococos resistentes, nem sobre estafilococos meticilinorresistentes, uma vez que, nestes microrganismos, o mecanismo de resistência deve-se à existência de PBPs modificadas, o que impede a fixação da droga em seu receptor.

A tolerância do enterococo e de estreptococos do grupo viridans à ampicilina é semelhante à descrita para a penicilina G.

Farmacocinética e Metabolismo

A ampicilina é absorvida por via oral e parenteral (intravenosa). Por via oral, a absorção

não é completa, ocorrendo somente em 20% a 35% da dose administrada, e sofre variações individuais importantes, além de ser influenciada negativamente pela ingestão de alimentos, já que a alimentação diminui em 20% a 30% a concentração sanguínea do antibiótico. Por este motivo, nas indicações da ampicilina oral, prefere-se o uso da amoxicilina, que não tem esse inconveniente. A via parenteral é utilizada em situações de maior gravidade, quando se desejam concentrações elevadas e constantes da ampicilina.

Uma vez absorvida, a ampicilina distribui-se pelos tecidos e líquidos orgânicos. É encontrada, em níveis elevados, no pulmão, fígado, rins, pele, tubo digestório, bile, líquidos sinovial, peritoneal e pleural. Sua concentração no cérebro, seios da face, músculos, coração, saliva, lágrimas e suor é menor que a do sangue, mas suficiente para ação terapêutica. A concentração nos ossos e próstata é pequena. Atravessa a placenta, dando concentrações terapêuticas no feto e líquido amniótico. Atravessa a barreira hemoliquórica em pacientes com meningoencefalite, dando concentrações terapêuticas contra bactérias gram-positivas (estreptococos do grupo B, listéria, pneumococos sensíveis), meningococos e alguns bacilos gram-negativos sensíveis. A concentração da ampicilina na bile, em pacientes com insuficiência renal, é elevada. A ampicilina apresenta baixa ligação às proteínas do soro, entre 10% e 30%. Sua meia-vida sérica é de cerca de uma hora. Como as demais penicilinas, sofre pequena metabolização no fígado.

A eliminação da ampicilina se faz por via urinária e biliar. A via urinária é a principal, eliminando-se pela urina, em seis horas, cerca de 70% da dose administrada por via parenteral e, em 12 horas, cerca de 30% da dose administrada por via oral. Essa diferença é explicada pela absorção incompleta da ampicilina por via oral. A droga é eliminada sob a forma ativa, principalmente por secreção tubular, por meio de um mecanismo ativo de transporte. A probenecida bloqueia a secreção tubular, aumentando em cerca de 25% a concentração sérica da ampicilina administrada por via parenteral. Devido à imaturidade da função renal, o antibiótico tem sua eliminação renal reduzida no período neonatal. Disto resulta que, nestas crianças, a dose deve ser reduzida e o fracionamento da dose diária prolongado, conforme apresentado no Capítulo 8. Pequena parte (1% a 5%) da ampicilina é eliminada por via biliar, sofrendo concentração na bile e reabsorção parcial pelo intestino. Pacientes com obstrução do canal cístico ou do ducto biliar comum não apresentam concentração de ampicilina na vesícula biliar. Nos doentes com insuficiência renal, a ampicilina acumula-se no sangue; por isso, ao ser indicada em insuficiência renal moderada ou grave, deve ter o fracionamento das doses aumentado para seis a oito horas e oito a 12 horas, respectivamente. A droga não é removida pela diálise peritoneal; a hemodiálise reduz em 40% sua concentração sérica. O sulbactam apresenta farmacocinética similar à da ampicilina.

Indicações Clínicas e Doses

A ampicilina é uma alternativa terapêutica para as infecções causadas por cocos e bacilos gram-positivos e cocos gram-negativos, muito embora se prefira a penicilina G, de maior potência antimicrobiana contra tais germes, menos dispendiosa e causadora de menor alteração da microbiota endógena. Sua indicação em infecções por bactérias gram-negativas sofre, atualmente, a limitação da resistência desses microrganismos.

A principal indicação da ampicilina é a infecção por enterococo, incluindo a endocardite e a sepse, utilizada por via intravenosa (IV) em associação com antibióticos aminoglicosídeos. Tem, também, indicação precisa nas meningoencefalites causadas por *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae* (grupo B), usualmente observadas em crianças recém-nascidas. Pode ser usada na endocardite por estreptococos viridans e na meningoencefalite meningocócica, em substituição à penicilina G cristalina. Atualmente, não é alternativa adequada para o tratamento da cistite comunitária na gestante, devido à elevada resistência de *E. coli*, inclusive no meio extra-hospitalar. Sofre as mesmas restrições da penicilina no tratamento da meningoencefalite pneumocócica. No entanto, habitualmente mostra-se eficaz no tratamento de infecções respiratórias causadas pelo pneumococo. Nas infecções respiratórias pelo *Hae-*

mophilus influenzae, sua eficácia atualmente é menor, devido ao elevado o nível de resistência desse microrganismo. Em relação às meningoencefalites por *Escherichia coli* e *Salmonella*, é incerta sua eficácia, devido à resistência mais frequente dessas bactérias. A ampicilina pode ser indicada, ainda, na terapêutica da febre tifoide, embora não proporcione resultados mais brilhantes que o cloranfenicol ou as quinolonas ou a ceftriaxona. A droga tem, contudo, maior indicação no portador da *Salmonella typhi*. Bons resultados já foram obtidos no tratamento da blenorragia, com dose única de 3,5 g por via oral, em adultos, associada a 1 g de probenecida; na atualidade, essa indicação terapêutica em geral mostra-se ineficaz, devido à resistência do gonococo.

Pelo que foi referido, a ampicilina isolada tem poucas indicações nos dias atuais, devido à resistência demonstrada por inúmeros microrganismos. Por via oral, é ainda indicada no tratamento da faringoamigdalite pultácea e de infecções respiratórias por pneumococo (pneumonia, bronquite, otite média e sinusite), administrada na dose de 500 mg de 6/6 horas (50 mg/kg/dia, em crianças), recomendando-se que seja ingerida fora das refeições. Por via intravenosa, sua indicação se faz na endocardite estreptocócica ou enterocócica, na sepse e pielonefrite enterocócica, na meningoencefalite meningocócica e na meningoencefalite do recém-nascido, do lactente e do idoso (possibilidade de ser causada por estreptococos e listéria), A dose recomendada por via IV é de 100 a 200 mg/kg/dia, recomendando-se a dose de 200 a 400 mg/kg/dia nas meningoencefalites purulentas. A dose diária deve ser fracionada de 4/4 ou 6/6 horas ou aplicada em infusão venosa contínua gota a gota, dissolvida em solução salina ou glicosada. A ampicilina não deve permanecer por mais de seis horas em soluções, pois perde parte de sua atividade. Nas infecções enterocócicas, a ampicilina deve ser associada com um aminoglicosídeo (gentamicina, 5 mg/kg/dia).

No tratamento da febre tifóide, a ampicilina é empregada na dose de 100 mg/kg/dia (4 g/dia, em adultos), fracionada de 6/6 horas, por via oral ou IV, mantida por 14 dias. Por via oral, sempre se deve ter a preocupação de administrar a ampicilina longe da alimentação (uma hora antes ou duas horas após o paciente alimentra-se). No tratamento do portador da *Salmonella typhi*, emprega-se a ampicilina na mesma dose (100 mg/kg/dia), durante quatro a seis semanas.

Nas infecções respiratórias e na amigdalite pultácea, a ampicilina é substituída, com vantagem, pela amoxicilina, que pode ser administrada de 8/8 horas e não sofre interferência dos alimentos em sua absorção.

Ampicilina/Sulbactam

A ampicilina associada ao sulbactam é indicada, sobretudo, no tratamento de infecções graves causadas por microrganismos gram-negativos e anaeróbios. Essa associação não tem atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, mas está indicada nas infecções causadas pelo *Acinetobacter baumannii*. São relatados bons resultados com o seu emprego em infecções intra-abdominais (apendicite, abscesso intra e retroabdominal, abscesso subfrênico, peritonite bacteriana, colangite), infecções ginecológicas e obstétricas (endometrite, aborto séptico, abscesso tubovariano, pelviperitonite, infecção puerperal), pneumonias hospitalares, celulites e outras infecções do tecido celular subcutâneo, infecção osteoarticular, infecção urinária complicada, endocardite por enterococo e estafilococo, colescitite e colangite e sepse por bacilos gram-negativos entéricos. Em particular, o sulbactam com ampicilina está indicado nas infecções causadas pelo *A. baumannii*, como as observadas em Unidades de Tratamento Intensivo. Utilizada em pacientes com meningite pelo *A. baumannii* multirresistente, a associação de ampicilina com sulbactam demonstrou eficácia clínica, empregada na dose de 2 g (em ampicilina) de 6/6 horas, por via IV. Esta dose é a recomendada para o tratamento de adultos com infecção grave. Em crianças, a dose é de 100 a 150 mg/kg/dia, em ampicilina. O medicamento pode ser uma alternativa na profilaxia de cirurgias abdominais e ginecológicas.

Efeitos Adversos

Os efeitos colaterais da ampicilina são os mesmos das demais penicilinas. Ocorre alergia cruzada entre elas, devendo ser tomados

cuidados especiais na sua utilização em pessoas alérgicas. Superinfecções ocorrem com certa frequência, sobretudo por modificações da microbiota intestinal e respiratória. Candidíase bucal e vaginal pode ocorrer. Aumento de transaminases tem sido observado em pacientes tratados com ampicilina, sem quadro clínico de lesão hepática. Nefrite intersticial, trombocitopenia e surdez, como manifestações de hipersensibilidade, já foram descritas. Os cuidados referentes às manifestações de hipersensibilidade são os mesmos descritos para a penicilina G. Habitualmente, a tolerabilidade da ampicilina sódica por via intravenosa é melhor do que a da penicilina G.

Disponibilidade da Droga

A ampicilina consta da RENAME, e está disponível em hospitais e ambulatórios públicos do país em apresentações de comprimidos, solução de uso oral e injetável. É comercializada em apresentação genérica (Ampicilina®, oral, e Ampicilina Sódica®, parenteral), na especialidade de referência Binotal® (Bayer), e em medicamentos similares. Existem várias apresentações farmacêuticas: cápsula com 500 mg e 1 g; suspensão oral com 250 e 500 mg/5ml, e frascos-ampolas, com 500 mg e 1 g.

A ampicilina associada ao sulbactam está disponível no Brasil na especialidade farmacêutica de referência Unasyn® (Pfizer), na forma de ampola com 1,5 g (1 g de ampicilina + 500 mg de sulbactam) e de comprimidos (375 mg), assim como de suspensão oral (250 mg).

Amoxicilina. Amoxicilina + Clavulanato. Amoxicilina + Sulbactam

Caracteres Gerais. Mecanismo e Espectro de Ação

A amoxicilina é uma penicilina semissintética, derivada da ampicilina, introduzida em 1970. É utilizada por via oral sob a forma de ácido livre (anidro) ou tri-hidratado, e sob a forma de sal sódico, por via parenteral. Apresenta as mesmas propriedades antimicrobianas e farmacocinéticas da ampicilina, diferindo desta por sua melhor absorção por via oral, motivo pela qual a maioria das apresentações comerciais da amoxicilina consiste em formulações para uso oral. A droga é bastante estável em meio ácido. Da mesma maneira que a ampicilina, a amoxicilina é um antibiótico bactericida sobre os germes sensíveis, agindo por mecanismo de ação semelhante ao da penicilina G. É inativada por beta-lactamases, originando derivados do ácido peniciloico, desprovidos de ação antimicrobiana.

O espectro de ação da amoxicilina é idêntico ao da ampicilina e há resistência cruzada entre os dois antimicrobianos. Igualmente, a amoxicilina não tem ação sobre estafilococos produtores de penicilinase. A fim de neutralizar a resistência devida à produção de beta-lactamases, mecanismo importante no hemófilo, gonococo, estafilococo e enterobactérias, atualmente a amoxicilina é disponível em associação com o ácido clavulânico e com o sulbactam, substâncias com atividade inibidora de beta-lactamases de origem plasmidial produzidas por aquelas bactérias.

Farmacocinética e Metabolismo

A amoxicilina apresenta boa absorção por via oral, proporcionando níveis sanguíneos máximos superiores aos obtidos com a ampicilina por esta via. Sua biodisponibilidade por via oral, utilizando cápsulas comerciais comuns, é de 70% a 80%, enquanto nas apresentações em suspensão oral a biodisponibilidade atinge mais de 90%. Mais recentemente, a introdução de novas formas galênicas da droga por via oral, em comprimidos solúveis ou com revestimento aquoso, permitiu um melhor aproveitamento do antibiótico, com absorção de 90%. Dessa maneira, a amoxicilina substitui, com vantagem, a ampicilina por via oral, produzindo níveis séricos duas a três vezes superiores aos obtidos com igual dose da ampicilina por via oral. No entanto, não há vantagem com seu uso parenteral, pois a ampicilina apresenta igual eficácia e tem menor custo. Ao contrário do que ocorre com a ampicilina, a alimentação não interfere na absorção oral da amoxicilina.

A amoxicilina apresenta meia-vida de 60 minutos, similar à ampicilina; contudo, devido à sua melhor absorção por via oral, produzindo níveis séricos mais elevados, é capaz de manter concentrações terapêuticas sobre germes sensíveis por oito horas, ou até por 12

horas, ao se utilizar as apresentações solúveis. A amoxicilina distribui-se pelo organismo de maneira semelhante à ampicilina; no entanto, produz concentrações maiores na secreção brônquica, seios nasais, bile e ouvido. Liga-se às proteínas plasmáticas em 20%. Atravessa a barreira hematoencefálica de pacientes com meningoencefalites; entretanto, as concentrações liquóricas são inferiores às atingidas com doses semelhantes de ampicilina, não havendo qualquer vantagem no seu uso no tratamento de pacientes com meningoencefalites bacterianas.

A eliminação desta penicilina se faz principalmente por via urinária, por secreção tubular. O uso de probenecida, bloqueando a secreção tubular, provoca níveis séricos mais elevados e prolongados da droga. Cerca de 5% da dose administrada são eliminados pela bile sob a forma ativa, havendo concentração do antibiótico neste líquido. Nos pacientes com obstrução do canal biliar, a droga não é encontrada na bile. No paciente com insuficiência renal, recomendam-se os mesmos cuidados relatados para a ampicilina. A amoxicilina atravessa a barreira placentária, atingindo níveis terapêuticos no feto e no líquido amniótico em torno de 60% dos níveis maternos.

Indicações Clínicas e Doses

A amoxicilina apresenta as mesmas indicações clínicas da ampicilina, da qual é substituta sem apresentar superioridade quanto à atividade antimicrobiana. Sua vantagem reside na melhor absorção por via oral, proporcionando níveis séricos e tissulares mais estáveis e elevados do que a ampicilina. Além disso, sua absorção não sofre interferência dos alimentos. Uma vantagem adicional da amoxicilina é a manutenção de concentrações terapêuticas ativas contra a maioria dos microrganismos sensíveis por oito horas, possibilitando a redução da dose diária por via oral, comparativamente à ampicilina.

No Brasil, a amoxicilina é apresentada somente para uso oral. Suas indicações, considerando a boa atividade que tem contra *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*, são as mesmas da ampicilina: faringoamigdalite pultácea, erisipela estreptocócica e infecções de vias aéreas superiores (otite, sinusite) e inferiores (bronquite bacteriana aguda ou agudizada, pneumonia) causadas pelo pneumococo. A dose é de 20 a 40 mg/kg/dia (1,5 g/dia em adultos), podendo, em casos de maior gravidade, ser usada a dose de 50 a 100 mg/kg/dia (3 a 4 g/dia, em adultos). Esta última dose é a recomendada para o tratamento das infecções respiratórias recidivantes causadas pelo pneumococo com resistência intermediária às penicilinas. No tratamento da febre tifóide, a amoxicilina deve ser usada na dose de 1,5g/dia, em adultos, mantida pelo prazo não inferior a 21 dias. Habitualmente, utilizando os comprimidos convencionais e as soluções orais, a dose diária da amoxicilina é fracionada de 8/8 horas. Nas infecções respiratórias, em adultos, os comprimidos de maior solubilidade contendo 750 mg ou 875 mg de amoxicilina podem ser administrados a cada 12 horas. Estudos recentes revelaram que, na faringoamigdalite estreptocócica, o tempo de tratamento com a amoxicilina pode ser reduzido para seis dias e, nas otites médias agudas purulentas, para três dias.

Apesar de sua fraca atividade contra bactérias do gênero *Chlamydia* e da incerteza de sua eficácia, a amoxicilina é recomendada em diretrizes norte-americanas e europeias como uma alternativa para o tratamento de infecções urogenitais por clamídias na gestante. A dose empregada é de 500 mg de 8/8 horas, durante sete dias; mas, o antimicrobiano de escolha é a azitromicina na dose única de 1g, via oral.

Amoxicilina/Clavulanato. Amoxicilina/Sulbactam

A associação da amoxicilina com o ácido clavulânico está indicada por via oral no tratamento de infecções urinárias, respiratórias, ginecológicas e da pele e tecido celular subcutâneo, causadas por bactérias produtoras de beta-lactamases, em especial as determinadas por hemófilos, estafilococos, moraxela e coliformes. Em especial, a associação da amoxicilina com o ácido clavulânico está sugerida em infecções respiratórias nas quais possa estar envolvido o *Haemophilus influenzae* produtor de beta-lactamases, tais como as otites médias, sinusites e pneumonias agudas em crianças com idade inferior a cinco anos que não receberam a vacina contra hemófilo B. É também

indicada em pacientes com mais de 65 anos com pneumonias, sinusites agudas e crônicas, e bronquites crônicas agudizadas, devido à possibilidade do hemófilo estar envolvido. Tem indicação, ainda, nos abscessos periamigdalianos e retrofaríngeos, nos quais germes anaeróbios frequentemente fazem parte da etiologia, e no tratamento de faringoamigdalites não responsivas às penicilinas devido à presença da *Moraxella catarrhalis,* ou estafilococos produtores de beta-lactamase, no sítio da infecção. É aconselhada, também, na terapêutica e profilaxia de infecções decorrentes de mordeduras humanas, considerando sua ação sobre os microrganismos potencialmente envolvidos na gênese dessas infecções (estreptococos, cocos anaeróbios, *Eikenella corrodens* e estafilococos produtores de penicilinase). A dose é similar à da amoxicilina isolada.

Nas infecções de maior gravidade, especialmente na infecção abdominal cirúrgica (peritonites, abscesso intra-abdominal), bem como no aborto séptico, pielonefrite aguda, osteomielite aguda e sepse, a associação é recomendada em administração por via intravenosa. A via IV também pode ser escolhida para o uso profilático da associação em cirurgias digestória, cardíaca, biliar, da cabeça e do pescoço. Não existem estudos adequados sobre o emprego da associação amoxicilina/clavulanato na terapia de pacientes com meningoencefalite purulenta.

A associação da amoxicilina com o sulbactam tem as mesmas indicações da amoxicilina com clavulanato e da ampicilina com sulbactam, mas é menos eficaz contra o *Acinetobacter baumannii.* Essa combinação é apresentada em comprimidos e suspensão oral na proporção 1:1; nas apresentações injetáveis, a proporção é 2 (amoxicilina):1 (sulbactam).

Efeitos Adversos

Como para outras penicilinas, o principal paraefeito está relacionado à hipersensibilidade. Exantema maculopapular, prurido, febre e eosinofilia são as manifestações mais frequentes. Vômitos, náusea, dor abdominal e diarreia, bem como quadros de superinfecção, podem surgir, mas são raros. A diarreia é menos frequente com a amoxicilina do que com a ampicilina, e é menos comum ainda quando se administram os comprimidos solúveis. Elevação transitória das transaminases e leucopenia foi observada com a amoxicilina. Não são relatados efeitos nocivos para o feto com seu uso em gestantes.

Disponibilidade da Droga

A amoxicilina consta da RENAME, e está disponível em hospitais e ambulatórios públicos do país, em cápsulas e suspensão oral. É comercializada em apresentação genérica (Amoxicilina®), na especialidade de referência Amoxil® (SmithKline Beecham) e em medicamentos similares. Existem várias apresentações farmacêuticas: cápsula com 500 mg; suspensão oral com 125, 250 e 500 mg/5 ml. Existem, ainda, apresentações em frasco-ampola com 1 g, e em comprimidos solúveis com 875 mg.

A amoxicilina junto ao ácido clavulânico está disponível no Brasil em apresentações genéricas (Amoxicilina + Clavulanato de potássio®), em comprimidos com 500 mg de amoxicilina e 125 mg de clavulanato, e solução oral com 250 mg de amoxicilina e 62,5 mg de clavulanato. É comercializada na especialidade farmacêutica de referência Clavulin® (SmithKline Beecham) e em medicamentos similares, em formulações de comprimidos com 500 mg (500 mg de amoxicilina e 125 mg de clavulanato); suspensão oral com 250 mg de amoxicilina e 62,5 mg de clavulanato; suspensão oral com 125 mg de amoxicilina e 31,25 mg de clavulanato; frasco-ampola para uso IV com 500 mg de amoxicilina e 100 mg de clavulanato; frasco-ampola com 1.000 mg de amoxicilina e 200 mg de clavulanato.

A associação da amoxicilina com o sulbactam está disponível no Brasil no medicamento Trifamox – IBL® (Merck/Bagó), apresentado em comprimidos com 1 g (500 mg de sulbactam e 500 mg de amoxicilina) e 500 mg (250 mg de cada substância); suspensão oral com 500 mg (250 mg de sulbactam e 250 mg de amoxicilina) e 250 mg (125 mg de cada substância). Na apresentação injetável, os frascos-ampola contêm 750 mg (500 mg de amoxicilina e 250 mg de sulbactam) e 1.500 mg (1.000 mg de amoxicilina e 500 mg de sulbactam).

Carboxipenicilinas

O primeiro antibiótico penicilínico ativo contra a *Pseudomonas aeruginosa* foi a carbenicilina, um derivado carboxílico da penicilina G, descoberta em 1965. Devido a sua instabilidade em meio ácido, a carbenicilina não é absorvida por via oral, o que levou à descoberta da indanil-carbenicilina e da carfecilina, dois ésteres da carbenicilina, que liberam o antibiótico após sua absorção por via oral. Estas pró-drogas não mais existem no Brasil. Em 1970, foi desenvolvida a ticarcilina, um derivado da carbenicilina que apresenta propriedades antimicrobianas e farmacocinéticas semelhantes a ela. Com o surgimento de bacilos gram-negativos resistentes a estas penicilinas pela produção de beta-lactamases, a ticarcilina passou a ser empregada em associação com o ácido clavulânico (ou o seu sal clavulanato), uma substância inibidora de beta-lactamases de origem plasmidial. As carboxipenicilinas foram também chamadas de penicilinas da terceira geração.

Carbenicilina e Ticarcilina. Ticarcilina + Clavulanato

Caracteres Gerais. Mecanismo e Espectro de Ação

A carbenicilina e a ticarcilina são penicilinas semissintéticas de largo espectro, instáveis em meio ácido, inativadas por beta-lactamases e rapidamente eliminadas por via urinária após administração parenteral. São antibióticos bactericidas, apresentando mecanismo de ação semelhante ao da penicilina G. A potência antimicrobiana da ticarcilina é cerca de duas vezes maior do que a carbenicilina. Não apresentam maior vantagem em relação a outras penicilinas para o combate a bactérias gram-positivas e à maioria das gram-negativas, tendo, mesmo, menor atividade que a penicilina G ou a ampicilina sobre os cocos gram-positivos. Sua vantagem, e principal aplicação prática, residiu no tratamento de infecções por *Proteus* indol-positivos, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacteroides fragilis*. Na atualidade, é frequente a resistência adquirida dos bacilos gram-negativos a estas carboxipenicilinas, ultrapassando 60% das amostras hospitalares. A resistência é manifestada pela perda de canais porínicos (impermeabilidade) e, principalmente, pela produção de beta-lactamases, que são inibidas pelo ácido clavulânico e pelo sulbactam. Por tal motivo, somente a ticarcilina associada ao clavulanato é útil na prática clínica atual. Estes antibióticos não são ativos nas infecções causadas por *Klebsiella*, nem por *Staphylococcus* resistentes à meticilina (MRSA).

A ticarcilina com o ácido clavulânico exerce efeito sinérgico contra a *Pseudomonas aeruginosa* quando associada a aminoglicosídeos antipseudomonas.

Farmacocinética e Metabolismo

A carbenicilina e a ticarcilina só são absorvidas adequadamente por via parenteral e, na prática clínica, somente administradas por via IV, em repetidas injeções diárias. A meia-vida destas penicilinas é de 60 minutos. Ligam-se às proteínas do soro em cerca de 50%. Atingem elevadas concentrações no líquido pleural, bile e rins, mas é baixa sua concentração nos ossos, escarro e liquor de pessoas sadias. Em pacientes com meningites, atravessam parcialmente a barreira hemoliquórica, atingindo níveis no liquor correspondentes a 30% a 50% do teor sérico. As drogas atravessam a barreira placentária, dando concentrações no feto e no líquido amniótico superiores a 50% da concentração no sangue materno.

A carbenicilina e a ticarcilina são eliminadas por via renal, por filtração glomerular e secreção tubular, eliminando-se na urina em seis horas cerca de 90% da dose administrada, como droga ativa. Cerca de 5% da carbenicilina e 15% da ticarcilina são recuperados na urina como metabólitos inativos. A maior parte dos antibióticos é eliminada nas duas horas que se seguem à sua administração. Em pacientes com insuficiência renal grave ou crianças no período neonatal, as drogas sofrem acúmulo parcial, devendo ter suas doses ajustadas (ver Capítulo 8). Tanto a carbenicilina como a ticarcilina são retiradas por hemodiálise em cerca de 50%, devendo ser reposto este percentual da dose durante o processo

dialítico. A diálise peritoneal remove quantidade insignificante das drogas. Em pacientes com insuficiência renal grave e concomitante insuficiência hepática, a dose máxima da carbenicilina e da ticarcilina é de 2 g/dia.

Indicações Clínicas e Doses

A carbenicilina e a ticarcilina já foram indicadas isoladamente em infecções graves causadas por *Acinetobacter, P. aeruginosa*, *Proteus* indol-positivos e outros bacilos gram-negativos. O uso desses antibióticos na prática clínica atual é limitado pela resistência demonstrada pelos bacilos gram-negativos. Mas a ticarcilina, associada ao clavulanato, é empregada em algumas situações causadas por bactérias gram-negativas produtoras de beta-lactamases de origem plasmidial, as quais são inibidas pelo ácido clavulânico. Em particular, essa associação é uma alternativa terapêutica nas infecções por *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Para as infecções sistêmicas graves (pneumonias, sepses, peritonites, queimaduras infectadas), a ticarcilina isolada ou associada com clavulanato é empregada por via IV, na dose de 200 a 300 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 horas.

Efeitos Adversos

Embora utilizadas em altas doses, a toxicidade desses antibióticos é pouco frequente. Contudo, a carbenicilina e a ticarcilina podem provocar distúrbios de coagulação, com tendência a hemorragias, por causarem alteração na função plaquetária. Essas drogas, em altas concentrações, ligam-se ao difosfato de adenosina (ADP) das plaquetas, impedindo sua agregação normal. Embora possível de acontecer, especialmente em pacientes com insuficiência renal, que acumulam mais facilmente estes antibióticos, a ocorrência de quadros hemorrágicos graves é rara. Alguns casos de hepatite anictérica, com aumento do volume do fígado e elevação de transaminases e de fosfatase alcalina, foram relatados com o uso da carbenicilina. A toxicidade para o sistema nervoso central, manifestada por convulsões, pode ocorrer quando as drogas se acumulam em pacientes com insuficiência renal sem a necessária redução da dose. Reações alérgicas e superinfecções podem acontecer da mesma maneira que para outros antibióticos. Flebites estão relacionadas ao emprego de soluções concentradas destes antibióticos. Recomenda-se cuidado especial de uso da carbenicilina e da ticarcilina em pacientes com insuficiência cardíaca, pois pode haver sobrecarga de sódio, tendo em vista que cada grama destas drogas contém, respectivamente, 4,7 mEq e 5,2 mEq de sódio. Além disso, a grande quantidade de sódio levado ao túbulo distal pode alterar as trocas iônicas, causando a perda de potássio e hipocalemia. A inocuidade desses antibióticos, durante a gravidez, ainda não está estabelecida; deve-se considerar, porém, o potencial risco de distúrbios na coagulação fetal e materna devido a alterações na função plaquetária.

Disponibilidade da Droga

No Brasil, atualmente, não existem apresentações isoladas da carbenicilina e da ticarcilina. Somente a ticarcilina é disponível para uso clínico, associada ao clavulanato no medicamento de referência Timentin® (SmithKline), apresentado em frasco-ampola com 3,1 g (3 g de ticarcilina e 100 mg de clavulanato).

Ureidopenicilinas

As ureidopenicilinas constituem um grupo de antibióticos semissintéticos resultantes de pesquisas destinadas à obtenção de beta-lactâmicos com amplo espectro de ação, potente atividade antipseudomonas e menor toxicidade que os antibióticos aminoglicosídeos. São originadas da ampicilina pela ligação à cadeia de uma molécula de ureia. Alguns autores as denominam penicilinas de espectro ampliado, e outros se referem a elas como sendo as penicilinas da quarta geração.

Vários antibióticos pertencem a este grupo de penicilinas, incluindo a mezlocilina e a azlocilina, utilizadas em alguns países. No Brasil, somente a piperacilina é empregada, em associação com tazobactam, um inibidor de beta-lactamases que restaura sua atividade antimicrobiana contra patógenos resistentes, produtores de certos tipos da enzima.

Piperacilina. Piperacilina + Tazobactam

Caracteres Gerais. Mecanismo e Espectro de Ação

A piperacilina foi introduzida em 1976, distinguindo-se por apresentar espectro de ação amplo, incluindo a *P. aeruginosa* e outros bacilos gram-negativos não fermentadores, agindo também contra bactérias anaeróbias. Mostra potência antimicrobiana 16 a 32 vezes maior que a carbenicilina contra a *Pseudomonas aeruginosa*. Em particular, a piperacilina destaca-se por sua atividade potente contra *Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Acinetobacter, Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus* indol-positivos e anaeróbios. Entretanto, a piperacilina é inativada por beta-lactamases de origem plasmidial produzidas por bacilos gram-negativos. A associação com o tazobactam restaura a atividade desta penicilina sobre os microrganismos que mostram resistência por este mecanismo. Tem ação bactericida, agindo por mecanismo de ação semelhante ao da penicilina G. É apresentada sob a forma de sal monossódico contendo 1,88 mEq de sódio em cada grama da droga.

Farmacocinética e Metabolismo

A piperacilina só é absorvível por via parenteral. Difunde-se pelo organismo de maneira semelhante à da penicilina G. Atravessa em pequena quantidade a barreira hematoencefálica de pacientes com meningites, dando concentrações liquóricas inferiores a 10% da sanguínea. Atinge elevada concentração na bile, por apresentar eliminação parcial por via biliar. É eliminada principalmente por via renal, por secreção tubular e filtração glomerular, em sua maior parte como produto ativo. Apresenta baixa ligação às proteínas do soro, em torno de 20% a 40%. Sua meia-vida no soro é de 1,5 horas.

Devido à sua elevada eliminação biliar, a piperacilina só precisa ter alterada sua dosagem em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 10 ml/min), recomendando-se nestes casos, em adultos, a administração de 3 g a cada oito ou 12 horas. É retirada parcialmente por hemodiálise, indicando-se a administração de uma dose de 2 a 3 g após o processo dialítico. Não é retirada por diálise peritoneal.

Em pacientes com insuficiência hepática grave, a piperacilina deve ter suas doses reduzidas em 50% ou deve-se dobrar o intervalo de administração das doses.

Indicações Clínicas e Doses

No Brasil, a piperacilina é utilizada em associação com tazobactam e indicada principalmente no tratamento de infecções hospitalares causadas por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Klebsiella* e *Proteus* indol-positivos, bem como em infecções intra-abdominais cirúrgicas. Tem vantagem nestas situações, porque atua contra enterobactérias e anaeróbios, os microrganismos mais envolvidos, e também contra enterococos.

A piperacilina é utilizada em doses de 200 a 300 mg/kg/dia, fracionadas de 4/4 ou 6/6 horas, por via intravenosa, em infusões lentas durante cinco minutos. Em recém-nascidos até sete dias de idade, a dose é de 75 a 100 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas; crianças maiores recebem a dose habitual.

Efeitos Adversos

As ureidopenicilinas partilham os mesmos efeitos adversos das penicilinas, relacionados a hipersensibilidade, superinfecções, toxicidade neurológica em elevadas doses e efeitos irritativos para os vasos, levando a flebites. A possibilidade de sobrecarga do sódio e de hipocalemia é menor do que com a carbenicilina ou a ticarcilina, tendo em vista o menor componente de sódio na molécula das ureidopenicilinas. Também alterações ligadas à disfunção plaquetária têm menor ocorrência com estas novas penicilinas, comparativamente à carbenicilina, devido à sua menor afinidade por ADP plaquetário. Em geral, a disfunção plaquetária e o risco de hemorragia são maiores com a carbenicilina e ticarcilina, diminuindo com a piperacilina e sendo menor com a mezlocilina. A neutropenia pode ocorrer com o uso de doses elevadas de qualquer penicilina, mas parece ser mais frequente com o emprego de doses altas da piperacilina, tendo sido

reportada em 2% a 20% dos pacientes que a utilizaram por mais de duas semanas. A neutropenia é reversível com a retirada da droga.

Disponibilidade da Droga

A piperacilina, em associação ao tazobactam, é disponível no Brasil em apresentação genérica (Tazobactam piperacilina®), em formulações injetáveis com 4,5 g (4 g de piperacilina e 0,5 g de tazobactam) e 2,25 g (2 g de piperacilina e 0,25 mg de tazobactam). É, também, disponível no medicamento de referência Tazocin® (Wyeth), em formulação injetável com 4,5 g (4 g de piperacilina e 0,5 g de tazobactam).

BIBLIOGRAFIA

Penicilinas em geral. Inibidores de beta-lactamases

1. Abraham EP. ß-lactam antibiotics and related substances. Jpn J Antibiot 1977;30 (Suppl):1-26.
2. Adriens P et al. La biosynthese des antibiotiques ß-lactames. J Pharm Belg 1979;34:222-32.
3. Baldy JLS et al. Hipersensibilidade às penicilinas: diagnóstico e conduta. Rev Assoc Med Bras 1984;30: 247-52.
4. Bryskier A. Classification des bêta-lactamines. Pathol Biol (Paris) 1984;35:658-67.
5. Bush LM et al. Newer penicillins and beta-lactamase inhibitors. Infect Dis Clin North Am 1995;9:653-85.
6. Centers for Diseases Control and Prevention. Chlamydial infection. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. Disponível em: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/chlamydial-infections.htm. Acesso em julho 2013.
7. Chambers HF. Penicillins. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. Vol. 1, p. 261.
8. Cole M. Inhibitors of bacterial beta-lactamases. Drugs Future 1981;6:697-727.
9. Garrod LP, O'Grady F. Antibiotic and Chemotherapy. 3rd ed. Edinburgh:Livingstone, 1972.
10. Green GR et al. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicillloyl-polylysine and penicillin G. J Allerg Clin Immunol 1977;60:339-45.
11. Hewitt WL. The penicillins. JAMA 1963;185:264-72.
12. Kabins SA. Interactions among antibiotics and other drugs. JAMA 1972;219:206-12.
13. Medeiros AA. ß-lactamases. Br Med Bull 1984;40:18-27.
14. Neu HC. Beta-lactamase inhibition: therapeutic advances. Am J Med 1985;79(Suppl 5B):1-196 (coleção de trabalhos).
15. Reeves DS, Bullock DW. The aminopenicillins: development and comparative properties. Infection 1979;7(Suppl 5):S425-33.
16. Richmond MH. Factor influencing the antibacterial action of ß-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1978;4(Suppl B):1-14.
17. Rolinson GN. Evolution of beta-lactamase inhibitors. Surg Gynecol Obstet 1991;172 (Suppl):11-16.
18. Sher TH. Hipersensibilidade à penicilina-revisão. Clínica Pediatr Amer Norte 1983;1:173-90.
19. Swenson RM, Stanford JP. Clinical implications of the mechanism of action of antimicrobial agents. Adv Intern Med 1070;16:373-99.
20. Voss HE et al. Clinical detection of potencial allergic reactor to penicillin by immunologic test. JAMA 1966;196:679-83.
21. Waxman DJ, Strominger J. Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of ß-lactam antibiotics. Annu Rev Biochem 1983;52:825-69.
22. Weinstein L. Antimicrobial agents. In: Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed. New York: McMillan, 1975. p. 1090.
23. Wright AJ, Wilkowske CJ. The penicillins. Mayo Clin Proc 1983;58:21-32.

Penicilina G (Benzilpenicilina)

1. Brasil, Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Brasília: Minitério da Saúde, 1999.
2. Chamovits R et al. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infection. N Engl J Med 1954;251:466-71.
3. Chain E, Florey et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet 1940;2:226-28.
4. Elias W et al. N,N'-dibenzylethylenidiamine penicillin: a new repository from of penicillin. Antibiot Chemother 1951;1:491-98.
5. Feldman S et al. Efficacy of benzathine penicillin G in group A streptococcal pharyngitis: reevaluation. J Pediatr 1987;110:783-87.
6. Fishman LS, Hewitt WL. Penicilinas naturais. Clin Med America Norte setembro 1970, pp. 1071-89.
7. Fishman RA. Blood-brain and CSF barriers to penicillin and related organic acids. Arch Neurol 1966;15:113-24.
8. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. Br J Exp Pathol 1929; 10:226-36.
9. Goldman D. Neurosyphilis treated with penicillin. JAMA 1949;141:431-38.
10. Herrel WE et al. Procaine penicillin (Duracillin): a new salt of penicillin wich prolongs the action of penicillin. Proc Staff Meet Mayo Clin (Mayo Clin Proc) 1947;22:567.
11. Kaplan EL. Penicillin as the drug of choice: clinical spectrum of antibacterial activity. Folha Med (Br) 1986;93:55-62.
12. Kaplan EL et al. Pharmacokinetics of benzathine penicillin G: serum levels during the 28 days after in-

tramuscular injection of 1,200,000 units. J Pediatr 1989;115:146-50.
13. Klein JO et al. Levels of penicillin in serum of newborn infants after single intramuscular doses of benzathine penicillin. J Pediatr 1973;82:1065-68.
14. Louvois J, Hurley R. Inactivation of penicilin by purulent exsudates. Br Med J 1977;1:998-1000.
15. Massell BF et al. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. N Engl J Med 1988;318:280-86.
16. Moellering RC Jr et al. Sinergy of penicillin and gentamicin against enterococci. J Infect Dis 1971;124 (Suppl):S207-09.
17. Perry CB, Gillespie EW. Benzathin-penicillin in the prophylaxis of streptococcal infection or rheumatic children. Br Med J 1954;2:729.
18. Reisman RE et al. Penicillin allergy and desensitization. J Allergy 1962;33:178-87.
19. Seamans KB et al. Penicillin-induced seizures during cardiopulmonary bypass. N Engl J Med 1968;278: 861-68.
20. Sher TH. Penicillin hypersensitivity – a review. Pediatr Clin North Am 1083;30:161-76.
21. Toporovski J, Mimiça L. Concentrações plasmáticas após a inoculação de penicilina benzatina. Rev Ass Med Bras 1981;27:5-7.
22. Tunér K, Nord CE. Betalactamase-producing microorganisms in recurrent tonsillitis. Scand J Infect Dis 1983; (Suppl 39):83-85.
23. Vallada HP, Ashcar H. Níveis de penicilinas no liquor após a administração parenteral de altas doses de penicilina G cristalina. Rev Inst Adolfo Lutz 1953;13:131.
24. Vallery-Radot P et al. Methode de desensibilization par doses subintrantes chez an sujet sensibilizé a la pénicilline. Sem Ther 1960;36:803-05.
25. Wallace JF et al. Studies on the pathogenesis of meningitis. II-antagonism between penicillin and chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis. J Lab Clin Med 1967;70:408-18.

Penicilina V (Fenoximetilpenicilina)

1. Batista NA et al. Avaliação clínica do ácido 6-fenoxiacetilamino-penicilânico, na forma de sal potássico, em suspensão oral no tratamento de infecções das vias aéreas superiores. Rev Bras Clin Terap 1977;6(Supl):21-24.
2. Gerber MA et al. Five vs tem days of penicillin therapy for streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child 1987;141:224-27.
3. Martin WJ et al. Penicillin V, a new type of penicillin: preliminary clinical and laboratory observations. Proc Staff Mayo Clin (Mayo Clin Proc) 1055;30:467-76.
4. Martin WJ et al. Observation on clinical use of phenoxymethyl penicillin (penicillin V). JAMA 1956;160:928-31.
5. Martinez TL et al. Níveis séricos da fenoximetil-penicilina (penicilina V). Folha Med (Br) 1985;90:235-37.

Isoxazolilpenicilinas. Oxacilina

1. Bunn PA, Amberg J. Initial clinical and laboratory experiences with methyl-phenylisoxazolypenicillin (P-12). N Y State J Med 1961;61:4158.
2. Douthwaite DH et al. Methicillin.Br Med J 1961;5243:6-8.
3. Gherardi CR. Un nuevo antibiotico – la dicloxacilina. Prensa Med Argent 1968;55:194-204.
4. Gravenkemper CF et al. Dicloxacillin. Arch Intern Med 1965;116:340-45.
5. Haley RW et al. The emergence of methicillin resistance Staphylococcus aureus infections in United States Hospitals. Ann Intern Med 1982;97:297-308.
6. Jones ME et al. Prevalence of oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus* among inpatients and outpatients in the United States during 2000. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3104-5.
7. Kirby WMM et al. Oxacillin: laboratory and clinical evaluation. JAMA 1962;181:739-44.
8. Marcy SM, Klein JO. The isoxazolyl-penicillins: oxacillin, cloxacillin and dicloxacillin. Med Clin North Am 1970;54:1127-43.
9. Massanari RM et al. Implications of acquired oxacillin resistance in the management and control of *Staphylococcus aureus* infections. J Infect Dis 1988;158:702-08.
10. Neu HC. Penicilinas antiestafilocócias. Clin Med America Norte janeiro 1982, pp. 55-64.
11. Rosenblat JE et al. Mechanisms responsible for the level differences of isoxazolyl-penicillins. Arch Intern Med 1968;121:345-48.
12. Rutenburg A, Greenberg HL. Oxacillin in staphylococcal infections. JAMA 1964;187:281-86.
13. Sabath LD. Mechanisms of resistance to betalactam antibiotics in strains of *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 1982;97:339-44.
14. Shams WE et al. Methicillin-resistant staphylococcal infections: an important consideration for orthopedic surgeons.Orthopedics. 2004;27:565-8.
15. Stefany S et al. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. Clin Microbiol Infect 2003;9:1179-86.
16. Watanakunakorn C. Antibiotic-tolerant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1978;4:561-68.

Ampicilina. Ampicilina + Sulbactam

1. Allewelt M et al. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. Clin Microbiol Infect 2004;10:163-70.
2. Bear DM et al. Ampicillin. Med Clin North Am 1970;54:1145-59.
3. Campoli-Richards DM, Brogden RN Sulbactam/ampicillin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic use. Drugs 1987;33:577-609.
4. Carvalho ES et al. Haemophilus influenzae resistentes à ampicilina. Jornal Pediatr (Rio J) 1982;52:31-35.

5. Casellas JM, Farinati AE. Sulbactama: un camino hacia la recuperación de las aminopenicilinas. Prensa Med Argent 1990;77(ed especial):1-4.
6. Cooper MD et al. Synergistic effects os ampicillin-aminoglycoside combinations on group B estreptococci. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:484-86.
7. Cunha BA. Ampicillin/sulbactam in lower respiratory tract infections: a review. Clin Ther 1991;13:714-26.
8. Dajani A. Use of ampicillin/sulbactam and sultamicillin in pediatric infections: a re-evaluation. J Int Med Res 2001;29:257-69.
9. Foulds G. Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans: a review. Rev Infect Dis 1986;8 (Suppl 5): S503-11.
10. Kendirli T et al. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. J Hosp Infect 2004;56:328.
11. Klein JO, Finland M. Ampicillin – activity in vitro absorption and excretion in normal young men. Am J Med Sci 1963;245:544-55.
12. Lithander A. Passage of parenteral ampicillin into the cerebrospinal fluid in *Haemophilus influenzae* meningitis. Act Pathol Microbiol Scand 1965;64:329-34.
13. Nordbring F. Review of side-effects of aminopenicillins. Infection 1979;7(Suppl):S503-506.
14. Reeves DS, Bullock DW. The aminopenicillins: development and comparative properties. Infection 1979;7(Suppl 5):S425-33.
15. Saito-Katsuragi M et al. Ampicillin-induced cutaneous eruption associated with Epstein-Barr virus reactivation. J Am Acad Dermatol 2005;52(5 Suppl 1):S127-8.
16. Schulkind ML et al. A comparison of ampicillin and chloramphenicol therapy in *Haemophilus influenzae* meningitis. Pediatrics 1971;48:411-16.
17. Shackelfford PG et al. Therapy of *Haemophilus influenzae* reconsidered. N Engl J Med 1972;287:634-38.
18. Thrupp LD et al. Ampicillin levels in the cerebrospinal fluid during treatment of bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1965;5:206-13.

Amoxicilina. Amoxicilina + Sulbactam. Amoxicilina + Clavulanato

1. Acred P et al. Amino p-hidroxybenzylpenicillin, a new broad spectrum semisynthetic penicillin: in vivo evaluation. Antimicr Agents Chemoth 1970;10:416-28.
2. Afifi AM et al. Amoxycillin in treatment of typhoid fever in patients with haematological contraindications to chloramphenicol. Br Med J 1976;2:1033-34.
3. Belda W, Margarido LC. Emprego da amoxicilina em dose única de 3 g no tratamento da gonorreia aguda. Rev Bras Clin Terap 1975;4:175-82.
4. Bennett JB et al. A randomized double blind controlled trial comparing two amoxycillin regimens in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1988;21:225-32.
5. Bodey GP, Nance J. Amoxicillin: in vitro and pharmacological studies. Antimicrob Agents Chemother 1972;1:358-62.
6. Brogden RN et al. Amoxycillin injectable: a review of its antibacterial spectrum pharmacokinetics and therapeutic use. Drugs 1979;18:169-84.
7. Brogden RN et al. Amoxycillin/clavulanic acid: a review. Drugs 1981;22:337-62.
8. Calderon E. Amoxicillin in the treatment of typhoid fever due to chloramphenicol-resistant *Salmonella typhy*. J Infect Dis 1974;129(Suppl):S219.
9. Casellas JM Jr et al. Amoxicillin-sulbactam versus amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of non-recurrent-acute otitis media in Argentinean children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69:1225-33.
10. Chaput de Saintonge DM et al. Trial of three-day and ten-day courses of amoxycillin in otitits media. Br Med J 1982;284:1078-81.
11. Esmeraldo PA et al. Avaliação de clavulin em infecções pediátricas. Folha Med (Br) 1985;90:145-49.
12. Gordon RC et al. Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. Antimicrob Agents Chemother 1972;1:504-07.
13. Handsfield HH et al. Amoxicillin, a new penicillin antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1973;3:262-65.
14. Jones AE et al. Pharmacokinetics of intravenous amoxycillin and potassium clavulanate in seriously ill children. J Antimicrob Chemother 1990;25:269-74.
15. Kosmidis J et al. Amoxycillin – pharmacology, bacteriology and clinical studies. Br J Clin Pract 1972;26: 341-46.
16. Lanjouw E et al. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. Disponível em: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf. Acesso em julho 2013.
17. May JR, Ingol A. Amoxycillin in the treatment of chronic non-tuberculous bronchial infections. Br J Dis Chest 1972;66:185-91.
18. Merle-Melet M et al. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoencephalitis? Review of 22 cases and the literature. J Infect 1996;33:79-85.
19. Neu HC. Antimicrobial activity and human pharmacology of amoxicillin. J Infect Dis 1074;129(Suppl):S123-31.
20. Neu HC. Amoxicillin. Ann Intern Med 1970;90:356-60.
21. Oriel JD et al.. Chemotherapy. In: Chlamydial Infections: 6th International Symposium on Human Chlamydial Infection. Cambridge, Cambridge University Press, 1986. p. 513-23.
22. Peyramod D et al. 6-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for group A – hemolytic streptococcal acute tonsilitis in adults: a french multicentre, open-label randomized study. Scand J Infect Dis 1996;28:497-501.
23. Pillay N et al. Comparatice trial of amoxycillin and chloramphenicol in treatment of typhoid fever in adults. Lancet 1975;2:333-34.
24. Sutherland R et al. Amoxycillin – a new semi-synthetic penicillin. Br Med J 1972;3:13-16.
25. Wise PJ, Neu HC. Experience with amoxicillin: an overall summary of clinical trials in the United States. J Infect Dis 1974;129(Suppl):S266-71.

Carboxipenicilinas. Carbenicilina e Ticarcilina

1. Barbier-Frebourg N et al. Molecular investigation of Stenotrophomonas maltophilia isolates exhibiting rapid emergence of ticarcillin-clavulanate resistance.J Hosp Infect 2000;45:35-41.
2. Bodey GP et al. Carbenicillin therapy for Pseudomonas infections. JAMA 1971;218:62-66.
3. Darrell JH, Waterwoirth PM. Carbenicillin resistance in Pseudomonas aeruginosa from clinical material. Br Med J 1969;3:141-43.
4. Eortc International Antimicr Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J Infect Dis 1978;137:14-29.
5. Gooch WM et al. Use of ticarcillin disodium plus clavulanate potassium in the management of acute bacterial infections in children. Am J Med 1985;79(Suppl 5B):184-87.
6. Gorbach SL. Intraabdominal infections. Clin Infect Dis 1993;17:961-67.
7. Holloway WJ. Treatment of infection in hospitalized patients with ticarcillin plus clavulanic acid. Am J Med 1985;79(Suppl 5B):168-71.
8. Knirsch AK et al. Pharmacokinetics, toleration and safety of indanyl carbenicillin in man. J Infect Dis 1973;127(Suppl):S105-10.
9. Nelson JD et al. Clinical pharmacology of ticarcillin in the newborn infant. J Pediatr 1975;87:474-79.
10. Neu HC. Carbenicilina e ticarcilina. Clin Med Am Norte Janeiro, pp. 65-82, 1982.
11. Sutherland R et al. Antibacterial activity of ticarcillin in the presence of clavulanate potassium. Am J Med 1985;79(Suppl 5B):13-24.
12. Swenson RM, Lorber B. Carbenicillin in treatment of infections involving anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1976;9:1025-27.
13. Vartivarian SE et al. The clinical spectrum of *Stenotrophomonas (xanthomonas) maltophilia* respiratory infection. Semin Respir Crit Care Med. 2000;21(4): 349-55.

Ureidopenicilinas. Piperacilina + Tazobactam

1. Bodey GP, Le Blanc B. Piperacillin: in vitro evaluation. Antimicrob Agents Chemother 1978;14:78-87.
2. Brismar R. The efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in therapy of bacteremia. J Antimicrob Chemother 1993;31(Suppl A):97-104.
3. Brun-Buisson C et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. Clin Infect Dis 1998;26(2):346-54.
4. Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam: a review. Drugs 1994;47:506-35.
5. Greenwood D, Finch RG (ed.). Piperacillin/tazobactam: a new ß-lactam/ß-lactamase inhibitor combination. J Antimicrob Chemother 1993;31(Suppl A):1-124 (coleção de trabalhos).
6. Kempers J, MacLaren DM. Piperacillin/tazobactam and ticarcillin/clavulanic acid against resistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 1990; 26:598-99.
7. Kuck NA. Redin GS. In vitro and in vivo activity of piperacillin, a new broad-spectrum semi-synthetic penicillin. J Antibiot 1978;31:1175-82.
8. Sanders WE Jr, Sanders CC. Piperacillin/tazobactam: a critical review of the evolving clinical literature. Clin Infect Dis 1996;22:107-23.

Cefalosporinas

CAPÍTULO 12

As cefalosporinas constituem uma classe de antibióticos pertencente ao grupo das beta-lactaminas. São aparentadas quimicamente com as penicilinas, apresentando como núcleo central o ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA), substância constituída por dois anéis, um dos quais é beta-lactâmico e o outro é a di-hidrotiazina (Fig. 11.1, Capítulo 11). A estrutura bicíclica central das cefalosporinas constitui o grupo cefém ou cefema, e todas as cefalosporinas em uso clínico são derivados semi-sintéticos do 7-ACA, o qual foi obtido inicialmente de um antibiótico natural, a cefalosporina C.

A descoberta das cefalosporinas teve início em 1945, quando Giuseppe Brotzu, do Instituto de Higiene da Universidade de Cagliari, na Itália, isolou da água da costa da Sardenha um fungo identificado como o *Cephalosporium acremonium*. Os extratos de culturas deste fungo apresentaram propriedades antimicrobianas e foram usados no tratamento de infecções estafilocócicas e da febre tifoide. Os estudos de Brotzu não conseguiram interessar a indústria farmacêutica italiana, mas chegaram ao conhecimento de Sir Howard Florey, que havia desenvolvido a penicilina na Inglaterra. Trabalhando com uma amostra de cultura do *C. acremonium* enviada por Brotzu, Florey e colaboradores verificaram que o fungo produzia várias substâncias com propriedades antibacterianas, das quais a cefalosporina C apresentava um espectro de ação amplo e não era afetada pela ação da penicilinase estafilocócica, revelando ser um antibiótico completamente novo.

As propriedades da cefalosporina C despertaram o interesse dos cientistas, resultando na descoberta de seu núcleo central, o 7-ACA, em 1961. Modificações nas cadeias laterais desta substância possibilitaram a descoberta de inúmeros derivados cefalosporínicos semissintéticos, dos quais alguns foram selecionados para o emprego na terapêutica das infecções.

A primeira cefalosporina de uso clínico foi a cefalotina, apresentada em 1962. Logo, seguiram-se a cefazolina, a cefalexina e outras, apresentando como característica a ação contra algumas bactérias gram-negativas entéricas e a capacidade de resistir à inativação pela penicilinase estafilocócica. Entretanto sofrem inativação por beta-lactamases produzidas por várias espécies e cepas de bacilos gram-negativos (cefalosporinases), e logo perderam sua eficácia sobre *Klebsiella* e *Enterobacter*.

Posteriormente, surgiram novas cefalosporinas com propriedades antimicrobianas diferentes das primitivas, constituindo a segunda geração desse grupo de antibióticos. São caracterizadas por apresentar espectro de ação mais amplo que o das cefalosporinas primitivas, com atividade contra *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, e por sua maior resistência às cefalosporinases produzidas pelas bactérias gram-negativas. São a cefuroxima, o cefaclor e a cefprozila. Nessa geração, incluem-se também as cefamicinas, antibióticos derivados semissintéticos da cefamicina C, estruturalmente semelhantes às cefalosporinas, diferindo destas por possuírem, no carbono 7, no núcleo cefém, um grupamento metoxílico. A cefoxitina é a primeira cefamicina de aplicação na terapêutica antimicrobiana, mas tem o inconveniente de ser altamente indutora de beta-lactamases, aumentando a resistência entre os bacilos gram-negativos.

A continuação das pesquisas conduziu à descoberta de cefalosporinas da terceira geração com maior potência contra microrganismos gram-negativos, maior resistência às cefalosporinases e capazes de atingir concentração terapêutica no líquido cefalorraquidiano. Têm menor atividade contra os estafilococos e são importante indutoras da produção de beta-lactamases por bacilos gram-negativos. São representadas pela ceftriaxona e a cefotaxima. Algumas, como a ceftazidima, são ativas também contra a *P. aeruginosa*.

Mais recentemente, novas cefalosporinas foram desenvolvidas, tendo como característica a manutenção da atividade contra bactérias gram-positivas, ao lado de serem altamente ativas contra bactérias gram-negativas. Essa nova geração de antibióticos constitui as cefalosporinas da quarta geração, as quais são representadas no Brasil pela cefepima.

Deve-se enfatizar que as modernas cefalosporinas podem também mostrar-se ineficazes contra bactérias com resistência selecionada contra elas. Assim, bacilos gram-negativos entéricos (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp* e outros) e bacilos não fermentadores da glicose (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) podem produzir beta-lactamases mediadas por plasmídios, que hidrolisam as penicilinas e as cefalosporinas, inclusive as da terceira e da quarta geração. São as chamadas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL).

Todas as cefalosporinas são antibióticos bactericidas, e seu mecanismo de ação é similar ao das penicilinas, isto é, fixam-se a proteínas ligadoras de penicilinas, seu receptor de ação, inibindo a síntese da parede celular dos microrganismos sensíveis e causando sua lise osmótica.

CEFALOSPORINAS DA PRIMEIRA GERAÇÃO

São as cefalosporinas que apresentam espectro de ação similar à cefalotina. Caracterizam-se por sua atividade bactericida sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, por sua resistência às beta-lactamases estafilocócicas e por sua sensibilidade ante as beta-lactamases produzidas por bactérias gram-negativas. São divididas em dois grandes subgrupos, de acordo com sua propriedade de absorção ou não por via oral. No Brasil, as cefalosporinas da primeira geração absorvidas somente por via parenteral, disponíveis, são a cefalotina e a cefazolina; as absorvidas por via oral são a cefalexina e a cefadroxila.

CEFALOSPORINAS DA PRIMEIRA GERAÇÃO ABSORVIDAS SOMENTE POR VIA PARENTERAL

Cefalotina e Cefazolina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A cefalotina foi a primeira cefalosporina semi-sintética utilizada no tratamento de infecções bacterianas. É apresentada sob a forma de sal sódico (cefalotina sódica), e cada 1 g contém de 55 a 63 mg (2,8 mEq.) de sódio. Injetada por via IM, provoca dor importante no local. Por este motivo, é utilizada preferentemente por via IV. Também a cefazolina é apresentada sob a forma de cefazolina sódica, contendo 2,1 mEq (48 mg) de sódio em 1 g da droga, e sua injeção intramuscular é dolorosa, preferindo-se utilizá-la por via IV.

Na época de seu lançamento, as cefalosporinas da primeira geração apresentavam boa atividade contra estreptococo, estafilococo (produtor ou não de penicilinase), clostrídio, salmonela, gonococo, meningococo, leptospira, *Escherichia coli, Klebsiella, Salmonella, Proteus mirabilis, Treponema pallidum* e a maioria dos germes anaeróbios, com exceção do *Bacteroides fragilis*. Com o surgimento de bactérias resistentes, na atualidade, grande parte das *Klebsiella* e *Enterobacter*, mesmo originadas do meio extra-hospitalar, é resistente a estas drogas.

As cefalosporinas da primeira geração não têm ação antibacteriana contra *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus* indol-positivos e *Pseudomonas aeruginosa* e outros gram-negativos não fermentadores da glicose. Igualmente, os enterococos e o *Bacteroides fragilis* são resistentes a estas drogas. A resistência desses microrganismos é cruzada entre os antibióticos desse grupo.

As cefalosporinas em geral não têm atividade contra micoplasmas, microrganismos desprovidos de parede celular, nem contra clamídias, legionelas e brucelas, microrganismos de localização intracelular, pois não dão concentração intracelular nos mamíferos.

Na prática clínica atual, esses antibióticos têm indicação principalmente na terapêutica e na profilaxia de infecções causadas por estafilococos sensíveis à oxacilina.

Farmacocinética e Metabolismo

A cefalotina e a cefazolina são utilizadas por via parenteral, preferindo-se a via IV. Difundem-se rapidamente pelo organismo, atingindo concentrações ativas no fígado, baço, rins, intestino, pulmões, pele, miocárdio, pericárdio, útero e líquidos ascítico, sinovial, pleural e pericárdico, e secreção brônquica. É menor sua concentração biliar e em ossos; nesses tecidos, porém, a concentração atingida é geralmente adequada para o combate aos estafilococos. Os níveis no humor aquoso e no cérebro são baixos, e não atravessam regularmente a barreira hematoencefálica, não dando concentração terapêutica no liquor. A aplicação intracisternal das cefalosporinas não é recomendada para o tratamento de meningites purulentas, visto que estudos em animais revelaram que, injetadas por esta via, são epileptogênicas.

A cefalotina e a cefazolina atravessam a barreira placentária, atingindo concentrações elevadas, eficazes e duradouras no sangue fetal e no líquido amniótico. São utilizadas com segurança durante a gravidez, não se conhecendo efeitos nocivos para o feto causados pelas drogas. Passam para o leite materno em pequena quantidade, inferior a 8% daquela presente no sangue, não havendo restrição de seu emprego na nutriz, pois não causam malefício para o lactente. Como as demais cefalosporinas, não penetram adequadamente no meio intracelular, não sendo, portanto, ativas contra bactérias aí localizadas.

A cefalotina liga-se às proteínas do soro em 65%. Sua meia-vida em adultos é de cerca de meia hora; em recém-nascidos com menos de uma semana, a meia-vida é de 1,5 a duas horas. Cerca de 20% a 40% da cefalotina administrada é metabolizada no fígado, passando a desacetilcefalotina, que apresenta pequena potência antimicrobiana. A cefazolina liga-se em 86% às proteínas plasmáticas, e é pouco metabolizada. Sua meia-vida sérica é de 1,5 hora.

A cefalotina e seu metabólito são eliminados em maior parte pelos rins, principalmente por secreção tubular. Cerca de 75% da dose administrada por via IV é eliminada pela urina em seis a oito horas. A probenecida bloqueia a secreção tubular das drogas, reduzindo sua eliminação renal e prolongando seu tempo de circulação. Pequena parte é eliminada por via biliar. Nas crianças recém-nascidas até os primeiros quatro ou cinco dias, o tempo de circulação da cefalotina prolonga-se até 8 a 12 horas, devido à imaturidade renal. Nos pacientes com insuficiência renal, essa cefalosporina sofre acúmulo proporcional ao grau de insuficiência. Entretanto, devido à sua metabolização nos tecidos e à eliminação por via biliar, esse acúmulo é pouco pronunciado. Dessa forma, em pacientes com insuficiência renal discreta, não é necessário realizar ajustes na administração da cefalotina; mas, nos enfermos com maior gravidade, é indicado ajuste no intervalo entre as doses, conforme referido no Capítulo 8. A cefalotina é dialisável, sofrendo redução em 90% de sua concentração sérica, após hemodiálise, e cerca de 24%, após diálise peritoneal, devendo ser injetada ao final da hemodiálise uma dose correspondente do antibiótico.

A cefazolina é também eliminada por via renal, principalmente por secreção tubular e em parte, por via biliar, atingindo concentrações na bile três vezes superiores à do sangue. Assim como a cefalotina, essa cefalosporina sofre acúmulo nos pacientes com insuficiência renal, proporcional ao grau de insuficiência (Capítulo 8). A cefazolina é pouco dialisável por hemodiálise e não é praticamente dialisável por diálise peritoneal.

A administração concomitante da probenecida ou da fenibultazona prolonga o tempo de circulação e aumenta o nível sérico da cefalotina e da cefazolina. O uso associado da cefalotina com antibióticos aminoglicosídeos e as polimixinas aumenta o risco de nefrotoxicidade dessas drogas. É possível, também, haver risco de nefrotoxicidade da cefalotina quando

usada em associação aos diuréticos furosemida e ácido etacrínico. A cefalotina sódica não deve ser adicionada a soluções de Ringer-lactato ou de gluconato ou cloreto de cálcio, por sofrer inativação química.

Indicações Clínicas e Doses

Na época de seu lançamento, a cefalotina e a cefazolina estavam indicadas em infecções por bactérias sensíveis cujo paciente necessitasse de uma terapêutica por via parenteral. Dessa forma, eram sugeridas em infecções causadas por bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos e por *E. coli, Klebsiella* e *Proteus mirabilis*, incluindo o tratamento de infecções biliares e pulmonares, peritonites e infecções em pacientes imunocomprometidos, em geral associadas a antibióticos aminoglicosídeos. Nos dias atuais, não são mais indicadas para a terapia das infecções graves por bacilos gram-negativos, em razão da resistência desenvolvida por estes microrganismos, e foram substituídas pelas cefalosporinas da terceira e quarta gerações. Podem ser, ainda, utilizadas nas infecções urinárias não complicadas, causadas por bacilos gram-negativos, devido à elevada concentração que atingem no trato urinário. Contudo, mesmo nessa indicação, podem apresentar falha terapêutica devido à crescente resistência mostrada por *E. coli* na comunidade intra e extra-hospitalar.

Nas infecções por estafilococos produtores de penicilinases, a cefalotina e demais cefalosporinas da primeira geração podem substituir a oxacilina para a terapêutica. Assim, são utilizadas com bons resultados em infecções estafilocócicas graves adquiridas na comunidade, como a broncopneumonia, endocardite bacteriana, osteomielite aguda e sepse. A cefalotina é particularmente indicada na terapêutica de sepse estafilocócica em gestantes, devido à concentração terapêutica que atinge no feto e no líquido amniótico e à ausência de toxicidade fetal, considerando-se que a oxacilina não atinge concentração adequado no conteúdo uterino. Dessa forma, na atualidade, a indicação terapêutica mais importante da cefalotina e da cefazolina são as infecções estafilocócicas sistêmicas, como alternativa à oxacilina. Deve-se lembrar, contudo, que estafilococos resistentes à oxacilina (MRSA) o são também às cefalosporinas e, dessa forma, infecções hospitalares causadas por essas estirpes do estafilococo não são responsivas às cefalosporinas da primeira geração. Igualmente, esses fármacos não atuarão em infecções pelo estafilococo resistente à oxacilina adquiridas na comunidade (Ca-MRSA).

Além de seu uso terapêutico, essas cefalosporinas são recomendadas como antibióticos profiláticos em vários tipos de cirurgias: vasculares e ortopédicas com implantação de próteses, cardíaca, cirurgias de estômago, duodeno e biliar de risco, urinária com incisão da uretra e na histerectomia vaginal.

A cefalotina sódica é, habitualmente, utilizada por via IV. Raramente, pode também ser administrada por via IM, profunda, mas deve-se evitar a injeção da droga por esta via, por ser muito dolorosa. Pode-se dissolver o antibiótico em uma solução de anestésico local (lidocaína), para diminuir a dor no local da injeção IM. Para a administração IV, a cefalotina deve ser diluída em água destilada e injetada lentamente, por três a cinco minutos, ou dissolvida em soro glicosado ou solução salina, e aplicada gota a gota. A dose recomendada é de 50 a 100 mg/kg/dia, fracionada de 4/4 ou de 6/6 horas. Eventualmente, a dose diária pode ser elevada para 150 a 200 mg/kg. Adultos, em geral, recebem 500 mg ou 1 g a cada quatro ou seis horas. Em processos infecciosos particularmente graves, como endocardite e sepse estafilocócica, a dose diária em adultos pode atingir 12 g. Em recém-nascidos, na primeira semana de vida, recomenda-se a dose de 20 mg/kg a cada 12 horas; nas crianças de oito a 29 dias, a dose indicada é de 20 mg/kg a cada oito horas.

A cefazolina é administrada na dose de 30 a 50 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 ou 8/8 horas, por via IM ou IV. Em casos graves, pode ser utilizada a dose de 100 mg/kg/dia. As apresentações comerciais para uso IM, por vezes, contêm lidocaína para evitar a reação dolorosa local, e não devem ser empregadas por via IV. Em recém-nascidos até 30 dias, a dose é de 30 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas. Por via intra-ocular, no tratamento de endoftalmites bacterianas, a cefazolina é usada em uma dose de 2,3 mg em 0,1 ml, podendo ser repetida 24 horas após.

Efeitos Adversos

As cefalosporinas podem causar paraefeitos tóxicos, alérgicos, irritativos e superinfecção. Por via IM, causam dor, e por via IV podem provocar flebites pela ação irritativa local. Fenômenos de hipersensibilidade são possíveis, como *rash* cutâneo, eosinofilia, febre e prurido. Manifestações alérgicas mais graves, como anemia hemolítica e anafilaxia, são mais raras. Existe a possibilidade de reação alérgica cruzada em cerca de 7% a 10% dos pacientes alérgicos às penicilinas, devendo-se utilizar as drogas com precaução em doentes com história de alergia às penicilinas. As superinfecções constituem ocorrência possível com as cefalosporinas, já que promovem alterações da microbiota intestinal e respiratória. A cefalotina e as demais cefalosporinas podem provocar raros casos de neutropenia ou aumento discreto das transaminases. Esses efeitos regridem com a redução das doses ou suspensão do medicamento. A cefalotina tem sido implicada, raramente, como causa de insuficiência renal aguda por necrose tubular aguda, devida a fenômenos tóxicos. Essa ocorrência é sobretudo possível quando se usa a droga associada a antibióticos aminoglicosídeos e a furosemida.

Teste de Coombs falsamente positivo pode ocorrer em pessoas utilizando a cefalotina. Esse fenômeno resulta da existência de um complexo cefalotina-globulina que envolve os eritrócitos e reage de modo inespecífico com o soro de Coombs. Pacientes em uso da cefalotina podem apresentar reações falso-positivas para glicose, na urina, em testes utilizando como reagente o sulfato cúprico (Benidict, Clinitest, Fehling). Reações falso-positivas na urina podem ocorrer, também, na determinação de proteínas usando o ácido sulfossalicílico e na determinação de 17-cetosteroides, devido à interferência na reação de Zimmerman.

Disponibilidade da Droga

A cefazolina consta da RENAME, e está disponível em hospitais governamentais. É comercializada em apresentação genérica (Cefazolina Sódica®) e na especialidade farmacêutica de referência Kefazol® (Antibióticos do Brasil), e em produtos similares, em frascos-ampola com 250 mg, 500 mg e 1g. A cefalotina é comercializada na apresentação genérica (Cefalotina Sódica®) e na especialidade farmacêutica de referência Keflin Neutro® (Antibióticos do Brasil), e em medicamentos similares, na forma farmacêutica de 1 g em cada frasco-ampola.

CEFALOSPORINAS DA PRIMEIRA GERAÇÃO ABSORVIDAS POR VIA ORAL

Cefalexina e Cefadroxil

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

Com a descoberta, em 1967, da cefalexina, iniciou-se o emprego prático das cefalosporinas da primeira geração de uso oral com atividade sistêmica. No Brasil, são disponíveis a cefalexina e a cefadroxila, que se diferenciam pela meia-vida mais prolongada da cefadroxila, possibilitando seu emprego em doses mais espaçadas. Ambas têm espectro de ação similar ao da cefalotina, mas, como esta, devido à elevada resistência desenvolvida por bactérias gram-positivas e gram-negativas, atualmente são mais indicadas para a terapia de infecções estreptocócicas e estafilocócicas.

Estas cefalosporinas não têm ação sobre hemófilos, enterococos, *Bacteroides fragilis*, pseudomonas e, na atualidade, a maioria dos bacilos gram-negativos se mostram resistentes a elas. São ativas contra estreptococos e estafilococos, mesmo os produtores de penicilinase.

Farmacocinética

A cefalexina e o cefadroxil caracterizam-se por sua excelente absorção por via oral, que constitui sua principal via de administração. Os alimentos retardam um pouco a absorção da cefalexina, mas não interferem de modo significativo em sua efetividade. Pacientes com icterícia obstrutiva e anemia perniciosa podem ter diminuída a absorção oral da cefalexina. Os alimentos não interferem na absorção da cefadroxila. A cefalexina e a cefadroxila apresentam boa difusão pelo

organismo, atingindo concentrações no intestino, fígado, pulmão, pele, bile, músculos, rins e humor aquoso. Atravessam, em pequena proporção, a barreira placentária, dando concentrações no feto correspondentes a 15% até 30% da presente no sangue materno, e concentrações no líquido amniótico, entre 10% a 20% da materna. Sua passagem para o leite materno é mínima. Esses antibióticos não dão concentrações terapêuticas no liquor, mesmo em pacientes com meningites. A cefalexina liga-se muito pouco às proteínas séricas (cerca de 15%). Sua meia-vida sérica é de, aproximadamente, uma hora. A cefadroxila liga-se às proteínas séricas em 10%, e sua meia-vida é de cerca de 1,5 hora.

Cefalexina e cefadroxila são eliminadas por via renal, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular. A probenecida produz elevação dos seus níveis séricos e aumento do tempo de circulação, por bloquear a secreção tubular. Cerca de 90% da droga ingerida é recuperada na urina, mostrando a sua excelente absorção intestinal. Em pacientes com insuficiência renal, essas cefalosporinas devem ser ajustadas em sua administração, conforme apresentado no Capítulo 8. Essas cefalosporinas são retiradas por hemodiálise, recomendando-se uma dose suplementar semelhante à usual após o processo dialítico. A cefalexina é, também, retirada por diálise peritoneal, indicando-se o mesmo procedimento de suplementação da dose.

Indicações Clínicas e Doses

Na prática clínica, a cefalexina e a cefadroxila são especialmente indicadas na terapia de infecções estafilocócicas extra-hospitalares de pequena ou média gravidade, especialmente as piodermites (hordéolo, furúnculo, celulite) e ferimentos infectados. Podem ser uma alternativa para a terapêutica de faringoamigdalite purulenta, sobretudo na falha penicilínica causada pela presença de estafilococos produtores de penicilinase no sítio da infecção. São utilizadas no tratamento de infecção urinária não complicada, sobretudo na gestante, por sua atividade contra *E. coli* comunitária, elevada concentração em vias urinárias e ausência de efeitos lesivos para o feto. Deve-se considerar, porém, que a cefalexina e a cefadroxila podem falhar nas indicações referidas, devido à ocorrência de estafilococos resistentes à oxacilina na comunidade (Ca-MRSA), que se mostram igualmente resistentes às cefaloporinas, e à elevada resistência atualmente mostrada por E. coli isolada de infecções urinárias em nosso país.

A cefalexina é utilizada por via oral na dose de 30 a 50 mg/kg/dia (2 g a 3 g/dia, em adultos), fracionada de 6/6 horas. Doses mais elevadas podem ser utilizadas, mas é conveniente não ultrapassar 4 g/dia. A cefadroxila é utilizada na dose de 30 mg/kg/dia (1,5 g a 2 g/dia), fracionada de 8/8 ou 12/12 horas.

Efeitos Adversos

A cefalexina e a cefadroxila, em geral, são bem toleradas por via oral. Manifestações gastrintestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia) ocorrem em 1% a 2% dos pacientes. Manifestações de hipersensibilidade podem surgir (*rash*, eosinofilia, febre, prurido, edemas), mas não são usuais. Já foram relatadas neutropenia, trombocitopenia e elevação de transaminases com uso das drogas. Superinfecções constituem uma eventualidade, como ocorre com outros antibióticos, mas são raras. A cefalexina não é, habitualmente, empregada por via parenteral devido à dor que provoca.

Disponibilidade da Droga

A cefalexina consta da RENAME, e está disponível em centros governamentais de atendimento à saúde. É comercializada em apresentação genérica (Cefalexina®), na especialidade farmacêutica de referência Keflex® (Eli Lilly) e em produtos similares, em comprimido com 1g, cápsula com 500mg, suspensão oral contendo 250 mg/5 ml e 500 mg/5 ml. A cefadroxila é comercializada em apresentação genérica (Cefadroxil®), na especialidade farmacêutica de referência Cefamox® (Bristol-Myers Squibb) e em medicamentos similares, em comprimido com 1 g, drágea com 500 mg e suspensão oral contendo 250 mg/5 ml e 500 mg/5 ml.

CEFALOSPORINAS DA SEGUNDA GERAÇÃO

As cefalosporinas da segunda geração constituem o resultado de pesquisas destinadas à busca de novos compostos com espectro de ação mais amplo que as anteriores e que se mostrem resistentes à hidrólise enzimática pelas cefalosporinases. Entretanto, a capacidade de os microrganismos produzirem novos tipos de beta-lactamases está constantemente sendo renovada, descrevendo-se, com frequência, novos tipos de enzimas em microrganismos isolados de material clínico.

As cefalosporinas desse grupo têm ação contra bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos, hemófilos e enterobactérias, mas não são ativas contra a *Pseudomonas aeruginosa.* Alguns representantes mostram-se ativos contra o *B. fragilis*. O cefamandol foi a primeira cefalosporina da segunda geração introduzida para uso clínico, mas as disponíveis no Brasil são a cefuroxima e seu éster axetil-cefuroxima, o cefaclor e a cefprozila, verdadeiras cefalosporinas, e a cefoxitina, antibiótico da família das cefamicinas.

Cefuroxima e Axetil Cefuroxima

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A cefuroxima é uma cefalosporina de amplo espectro de ação, com alguma estabilidade ante as beta-lactamases produzidas por bacilos gram-negativos. É apresentada sob a forma de sal sódico, solúvel em água, para administração por via parenteral. Posteriormente, foi desenvolvido um derivado que funciona como uma pró-droga, o éster axetil cefuroxima, que é absorvido por via oral, liberando a cefuroxima na corrente circulatória.

A cefuroxima apresenta atividade sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, agindo contra estreptococos do grupo A e outros grupos, pneumococos, estafilococos sensíveis e resistentes à penicilina G, bacilo diftérico, clostrídios, gonococo e meningococo. Atua sobre os bacilos gram-negativos entéricos, mas sofre limitação em sua eficácia devido à resistência desenvolvida por esses microrganismos.

A cefuroxima mostra-se ativa sobre estirpes *de Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* e *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de beta-lactamases, bem como sobre os *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* e *S. saprophyticus* produtores de penicilinase. É ativa contra a maioria das bactérias anaeróbias, mas não age contra o *B. fragilis*. Também não exerce ação contra espécies de *Campylobacter, Vibrio, Acinetobacter, Mycobacterium, Chlamydia, Mycoplasma* e *Legionella,* nem sobre a *Bordetella pertussis*.

Farmacocinética e Metabolismo

A cefuroxima sódica é administrada por via IM e IV. A axetil cefuroxima se diferencia da substância-mãe por conter um grupamento éster acetoxietil. Essa esterificação torna o produto lipofílico, aumentando a solubilidade nas gorduras e propiciando sua absorção por via digestória. A axetil cefuroxima não tem atividade antimicrobiana; porém, sofre hidrólise por estearases presentes na parede intestinal e no fígado, ocorrendo a liberação da cefuroxima ativa. Dessa maneira, não se detecta a axetil cefuroxima na circulação após a tomada oral da droga, e sim a cefuroxima original. A absorção da axetil cefuroxima é aumentada quando tomada com alimentos, inclusive o leite.

A cefuroxima difunde-se por todo o organismo, atingindo concentrações terapêuticas no fígado, rim, pulmão, baço, osso, bile, secreção brônquica, líquidos peritoneal e pleural. Não atinge concentração terapêutica no liquor em pessoas com meninges normais. Em pacientes com meningite, pode, eventualmente, alcançar níveis liquóricos ativos contra meningococo, pneumococo e hemófilos, mas, comparativamente com a ceftriaxona, oferece segurança menor para o tratamento das meningites causadas por esses microrganismos.

A droga apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 33%. Atravessa parcialmente a barreira placentária, atingindo no sangue fetal concentração correspondente a cerca de 30% daquela do sangue materno. É mínima sua presença no leite materno, não havendo restrição de seu uso na nutriz. É estável nos tecidos, não sofrendo metabolização. Elimina-se pelo rim, sob forma ativa, recupe-

rando-se na urina em oito horas 90% da dose administrada por via IV. Pequena quantidade é eliminada pela bile. A meia-vida da cefuroxima é de 1,5 hora, o que permite sua administração em doses de 8/8 ou 12/12 horas.

Indicações Clínicas e Doses

A cefuroxima está indicada em infecções causadas por estreptococos, pneumococo, estafilococos, hemófilo e enterobactérias. Sua administração parenteral na terapêutica de pneumonias, broncopneumonias, sepses, infecções urinárias, colecistites, peritonites e osteomielites tem sido acompanhada de resultados favoráveis.

A axetil cefuroxima está prescrita em infecções causadas pelos mesmos microrganismos, nas quais não haja a necessidade de elevadas concentrações da cefuroxima. Assim, está indicada nas amigdalites e faringites estreptocócicas e estafilocócicas, nas sinusites e otites médias, cujos germes causadores mais frequentes são os pneumococos e o hemófilo (este, sobretudo, na criança), nas pneumonias e broncopneumonias pelas mesmas bactérias, nas infecções urinárias por bacilos gram-negativos entéricos e nas infecções da pele e tecido celular subcutâneo causadas por estreptococos e estafilococos.

A cefuroxima injetável é utilizada por via IV ou IM, na dose de 50 a 100 mg/kg/dia, não sendo recomendável ultrapassar a dose diária de 6 g. A dose diária deve ser fracionada de 8/8 horas. Em prematuros e crianças normais até o quinto dia, recomenda-se a dose de 10 a 30 mg/kg/dia. No recém-nascido de uma a quatro semanas, a dose é de 50 mg/kg/dia. Nos pacientes com insuficiência renal discreta, o intervalo entre as doses não necessita ser alterado; mas, na insuficiência renal moderada, recomenda-se que o intervalo das doses por via parenteral seja de 12 horas, e, na insuficiência renal grave, seja de 24 horas. A hemodiálise reduz a concentração em cerca de 80%, e a diálise peritoneal em cerca de 40%.

A axetil cefuroxima é utilizada nas infecções das vias aéreas superiores, da pele e das vias urinárias, em adultos, na dose de 250 mg a 500 mg de 12/12 horas, por via oral. Em crianças menores de 2 anos de idade, emprega-se a metade da dose; crianças maiores utilizam a mesma dose de adultos. Nas pneumonias e broncopneumonias, a dose em adultos é de 500 mg a cada 12 horas, empregando-se a metade dessa dose em crianças. Estudos recentes têm demonstrado que, no tratamento da faringotonsilites, bronquite bacteriana aguda, ou agudizada, e otite média aguda, o emprego da axetil cefuroxima por curto período, de cinco dias, oferece resultados terapêuticos similares ao uso da penicilina V durante 10 dias. Recomenda-se que a ingestão da axetil cefuroxima seja feita junto a uma refeição ou acompanhada de leite, para sua melhor absorção.

Efeitos Adversos

Por via IM, a cefuroxima provoca dor local de pequena intensidade; por via IV, pode causar flebite. Febre, erupções, eosinofilia e prurido de origem alérgica podem ocorrer. Elevação de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas sanguíneas já foram descritas com seu uso, bem como trombocitopenia, neutropenia e diminuição da hemoglobinemia. Como para outros antibióticos, existe o risco de ocorrerem superinfecções. Por via oral, a axetil cefuroxima, em geral, é bem tolerada, descrevendo-se queixas de náuseas, vômitos e diarreia em até 5% dos enfermos tratados. Cefaleia, vertigem e manifestações de hipersensibilidade são pouco frequentes. Também pouco frequente é a elevação transitória de transaminases séricas, sem correspondência clínica. A axetil cefuroxima tem gosto amargo, devendo-se evitar a trituração dos comprimidos.

Disponibilidade da Droga

A cefuroxima para uso parenteral (IM e IV) é comercializada em apresentação genérica (Cefuroxima sódica®), na especialidade farmacêutica de referência Zinacef® (Glaxo SmithKline) e em medicamentos similares, em frasco-ampola com 750 mg. A axetil cefuroxima está disponível em apresentação genérica (Axetil Cefuroxima®) e na especialidade farmacêutica de referência Zinnat® (Glaxo Smith Kline), em comprimidos com 500 mg e 250 mg, e em suspensão oral com 250 mg/5 ml.

Cefaclor e Cefprozila

O cefaclor e a cefprozila são cefalosporinas orais com propriedades antimicrobianas e farmacocinéticas semelhantes à axetil-cefuroxima. Seu espectro de ação atinge as bactérias gram-positivas, incluindo os estafilococos resistentes à penicilina G e algumas enterobactérias, com limitação na atualidade pela resistência desenvolvida por estes últimos microrganismos. Do mesmo modo que a cefuroxima e seu éster, têm ação sobre o *Haemophilus influenzae*, inclusive o produtor de beta-lactamase que inativa a ampicilina e a amoxicilina. O cefaclor, entretanto, não é uniformemente ativo contra os hemófilos produtores de beta-lactamases. A cefprozila é mais consistente em sua ação contra os hemófilos, e é duas a quatro vezes mais potente contra bactérias gram-positivas.

O cefaclor e a cefprozila são bem absorvidos por via oral, mas o cefaclor sofre interferência importante dos alimentos na absorção, tornando-se mais lenta e ocorrendo diminuição da concentração sanguínea da droga quando tomada junto com alimentos. Sua biodisponibilidade por via oral situa-se entre 50% e 70%. A cefprozila tem biodisponibilidade superior a 80% e não sofre interferência de alimentos em sua absorção. Ambas as drogas distribuem-se pelo organismo, atingindo níveis terapêuticos nas vias aéreas superiores e inferiores, tecido celular subcutâneo e vias urinárias. Essas cefalosporinas não ultrapassam a barreira hematoencefálica em concentração adequada à terapia das meningites. Atravessam a barreira placentária em pequena quantidade, dando concentrações no feto incertas para efeito terapêutico. Passam para o leite materno em quantidade mínima, não havendo restrição de seu uso na nutriz.

O cefaclor liga-se às proteínas séricas em cerca de 25%, e sua meia-vida sérica é curta, de 40 minutos. Por ser quimicamente instável, o cefaclor é degradado no organismo humano, eliminando-se totalmente por via urinária após seis a oito horas como produtos inativos. Não sofre acúmulo em pacientes com insuficiência renal. A fim de aumentar o tempo de circulação da droga, foi desenvolvida uma formulação melhorada, com dissolução mais lenta, que provoca a diminuição, mas que prolonga o seu nível sérico. Essa formulação permite a administração do cefaclor em tomadas a cada 12 horas.

A cefprozila tem meia-vida de 1,4 hora e ligação proteica de 42%, e é eliminada por via renal sem sofrer metabolização; por isso, são necessários ajustes ao administrá-la em pacientes com insuficiência renal: nos com insuficiência renal moderada e grave (*clearance* da creatinina inferior a 30 ml/min), a dose da cefprozila deve ser reduzida em 50% ou o intervalo entre as doses deve ser duplicado.

Por suas características, o cefaclor e a cefprozila estão indicados no tratamento de faringoamigdalites, de infecções respiratórias comunitárias (otite média, sinusite aguda e crônica, bronquite aguda e agudizada, pneumonia) causadas por pneumococos e hemófilos, e cistites comunitárias causadas por *E. coli* e em infecções dermatológicas causadas por estreptococos e estafilococos.

O cefaclor é recomendado na dose de 20 a 40 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 ou 8/8 horas, nas infecções respiratórias e cutâneas. Habitualmente, adultos recebem 500 mg a cada seis ou oito horas, podendo esta dose ser dobrada nos casos de maior gravidade (pneumonias). A cefprozila é administrada na dose de 30 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas; adultos, em geral, recebem 500 mg a cada 12 horas.

O cefaclor é bem tolerado, registrando-se com o seu uso os mesmos efeitos colaterais relatados para outras cefalosporinas orais. O mesmo se aplica à cefprozila, com a vantagem adicional da excelente tolerabilidade de sua apresentação líquida, um fator de importância na adesão de crianças ao tratamento com este antibiótico.

O cefaclor é comercializado no Brasil em apresentação genérica (Cefaclor®), na especialidade farmacêutica de referência Ceclor® (Sigma Pharma) e em medicamentos similares, em cápsulas com 250 mg, 500 mg e 750 mg, e em suspensão oral com 250 mg e 375 mg/5ml.

A cefprozila é disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Cefzil® (Bristol-Myers Squibb), em comprimidos com 500 mg e em suspensão oral com 250 mg/5 ml.

Cefoxitina

Caracteres Gerais

A cefoxitina pertence à classe das cefamicinas, antibióticos extraídos de culturas de amostras de diversas espécies de *Streptomyces*, conhecendo-se as cefamicinas A, B e C. A cefoxitina é um derivado da cefamicina C e apresenta estrutura química parecida à da cefalotina, diferenciando-se pela presença de um radical metoxílico no carbono 7, o que caracteriza as cefamicinas. Apesar de pertencer a outra classe de antibióticos, a cefoxitina é estudada junto às cefalosporinas devido à similaridade química. Tem por característica principal o seu amplo espectro de ação, devido à resistência à inativação por beta-lactamases produzidas por germes gram-positivos e gram-negativos, mas diferencia-se por mostrar atividade contra anaeróbios do grupo do *Bacteroides fragilis*. Os enterococos, a *P. aeruginosa*, os estafilococos resistentes à oxacilina e clamídias, legionelas e micoplasmas são resistentes.

Embora seja um antibiótico beta-lactâmico resistente à inativação por algumas beta-lactamases produzidas por germes resistentes às cefalosporinas da primeira geração, a cefoxitina tem a propriedade de induzir a produção de beta-lactamases por determinados bacilos gram-negativos, especialmente *Enterobacter, Serratia* e *Pseudomonas aeruginosa*. Essas beta-lactamases induzidas têm origem cromossômica e resultam da liberação de genes existentes nestas bactérias e que se encontram habitualmente reprimidos por um gene repressor. A cefoxitina (e também algumas cefalosporinas da terceira geração e os carbapenemas) determina a desrepressão genética nestes microrganismos, desta forma induzindo (liberando o gene produtor) a produção de beta-lactamases. As enzimas induzidas podem ser ativas não só contra a cefoxitina, como sobre cefalosporinas da segunda e terceira gerações (ver indução de resistência no Capítulo 5). Dessa maneira, o uso deste antibiótico pode determinar o surgimento de microrganismos resistentes a diferentes beta-lactâmicos, motivo pelo qual seu uso na terapêutica é hoje muito restrito. A cefoxitina é apresentada sob a forma de sal sódico. Cada 1 g de cefoxitina sódica contém cerca de 2,3 mEq (53,8 mg) de sódio.

Farmacocinética e Metabolismo

A cefoxitina não é absorvida por via oral e por via IM causa dor no local da injeção, sendo preferencialmente utilizada por via IV. Essa cefalosporina difunde-se pelos tecidos e líquidos orgânicos, atingindo concentrações terapêuticas no fígado, pulmões, rins, bile, líquidos sinovial e pericárdico, e secreção brônquica. Não dá concentração no liquor. Atravessa a barreira placentária, dando concentrações no feto e no líquido amniótico semelhantes à concentração no sangue materno. Liga-se às proteínas séricas em cerca de 65%. Sua meia-vida é de 1 hora.

A droga não sofre metabolização, eliminando-se pela urina sob a forma ativa em seis a 12 horas. Nos pacientes com insuficiência renal discreta, o intervalo entre as doses deve ser de 8 horas; nos enfermos com insuficiência renal moderada, o intervalo recomendado é de 12 horas; na insuficiência renal grave, as doses devem ser administradas de 24/24 horas. A cefoxitina é retirada por hemodiálise, recomendando-se a administração de uma dose suplementar habitual ao final do processo dialítico.

Indicações Clínicas e Doses

Considerando sua ação sobre bacilos gram-negativos e os anaeróbios do grupo do *B. fragilis*, a cefoxitina já foi um antibiótico de ampla utilização na terapêutica de infecções de origem abdominal, como apendicite aguda supurada, diverticulite perfurada, abscessos hepático, subfrênico e subepático, peritonites, doença inflamatória pélvica, aborto infectado, em geral causadas por uma microbiota mista constituída por enterobactérias e anaeróbios. Frequentemente, seu uso nessas circunstâncias é associado a antibióticos aminoglicosídeos. Contudo, com o conhecimento de seu poder indutor de resistência entre bactérias gram-negativas e a demonstração desse fato com o seu uso clínico, bem como a observação da existência de microrganismos aeróbios e anaeróbios com resistência adquirida contra esse antibiótico, a cefoxitina passou a ser

menos utilizada na terapêutica das infecções. A droga continua a ser uma alternativa para a profilaxia da infecção cirúrgica em cirurgias de colo e reto, nas apendicites e nas cirurgias ginecológicas (histerectomia por via vaginal), considerando-se seu espectro de ação e sua utilização nestas situações em dose única ou, no máximo, em três doses, o que diminui a possibilidade de indução da resistência.

A cefoxitina é empregada na dose de 100 a 200 mg/kg/dia, preferencialmente por via IV em injeção direta ou diluída em 50 a 100 ml de soro glicosado, aplicada gota a gota durante 30 minutos, fracionando-se a dose diária de 4/4 ou 6/6 horas. Em adultos, em geral, é administrada na dose de 1 a 2 g, a cada quatro ou seis horas. Na profilaxia, em cirurgias colorretais ou histerectomia vaginal, ou na cesariana de risco, a cefoxitina é usada na dose de 2 g por via IV em dose única ou em duas, ou três doses, com intervalos de seis horas, aplicando-se a primeira dose ao início da cirurgia.

Efeitos Adversos

A injeção IM da cefoxitina é dolorosa, o que obriga a associação de anestésico local; por via IV, pode causar flebites em 32% dos casos. Eosinofilia foi relatada em 16% dos pacientes, e há relato de neutropenia com sua utilização. Reações alérgicas podem ocorrer, de maneira semelhante a outras cefalosporinas. A cefoxitina pode induzir a emergência de germes gram-negativos resistentes por produzirem beta-lactamases.

Disponibilidade da Droga

A cefoxitina está disponível em apresentação genérica (Cefoxitina®) e na especialidade farmacêutica de referência Cefoxitina Sódica® (Eurofarma) em frasco-ampola com 1 g.

CEFALOSPORINAS DA TERCEIRA GERAÇÃO

As substâncias pertencentes às cefalosporinas da terceira geração caracterizam-se por apresentar elevada potência contra bactérias gram-negativas, agindo inclusive contra as resistentes às cefalosporinas da primeira e da segunda gerações. Apresentam grande estabilidade ante as beta-lactamases, não sendo inativadas por grande número destas enzimas produzidas por germes gram-negativos. Algumas cefalosporinas da terceira geração são capazes de agir contra a *Pseudomonas aeruginosa* e outros gram-negativos não fermentadores, constituindo as cefalosporinas antipseudomonas.

A propriedade das cefalosporinas da terceira geração de resistirem à inativação por beta-lactamases produzidas por bactérias gram-negativos não se traduz, necessariamente, em atividade antimicrobiana contra os microrganismos produtores das enzimas. Isso porque grande número (atualmente, mais de 150 estirpes) de *E. coli*, *Serratia, Enterobacter, Klebsiella, Citrobacter, Pseudomonas* e outros gram-negativos podem produzir beta-lactamases de espectro estendido (*extended-spectrum beta-lactamase* = ESBL) que tornam esses microrganismos resistentes também a estas novas cefalosporinas. Mais ainda, tem sido verificado, nessas bactérias, que a produção das beta-lactamases pode ser induzida pela presença de vários antibióticos beta-lactâmicos e que as cepas que possuem beta-lactamases induzidas podem, rapidamente, desenvolver resistência a uma grande variedade de antibióticos beta-lactâmicos. Essas enzimas induzidas são, em sua maior parte, de origem cromossômica, e o mecanismo de sua produção resulta de um processo de desrepressão genética causado pelo antibiótico indutor ou originado de mutação no *locus* regulador da produção de beta-lactamases (ver Capítulo 8, sobre resistência bacteriana).

A elevada potência antimicrobiana das cefalosporinas da terceira geração contra os bacilos gram-negativos se traduz por sua capacidade inibitória em concentrações menores. Entretanto, essas drogas são menos ativas contra estafilococos.

As cefalosporinas da terceira geração são subdivididas em dois subgrupos: cefalosporinas com pequena ou nula ação antipseudomonas e cefalosporinas com potente ação antipseudomonas, e, em sua maioria, são absorvidas somente por via parenteral. No Brasil, já foram disponíveis cefalosporinas da terceira geração

absorvidas por via oral: cefixima, ceftamet pivoxil, cefpodoxima proxetil. Contudo, estes fármacos não são mais incluídos na lista de antibióticos controlados da Anvisa no Brasil.

CEFALOSPORINAS DA TERCEIRA GERAÇÃO COM PEQUENA AÇÃO ANTIPSEUDOMONAS ABSORVIDAS POR VIA PARENTERAL

No Brasil, são disponíveis somente duas cefalosporinas desse grupo: cefotaxima e ceftriaxona.

Cefotaxima

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A cefotaxima foi a primeira cefalosporina desse grupo, introduzida em 1977. Apresenta amplo espectro de ação, com atividade inibitória sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, mas não apresentando ação contra *Pseudomonas aeruginosa*. Sua notável característica reside na elevada potência antimicrobiana contra as enterobactérias, sendo 1.000 a 1.600 vezes mais ativa do que a cefazolina contra *E. coli, Serratia, Morganella*, *Enterobacter, Klebsiella* e *Proteus* indol-positivos. É apresentada sob a forma de sal sódico para administração por via parenteral. Cada 1 g da cefotaxima sódica contém 48 mg de sódio. Como outras cefalosporinas, é um antibiótico bactericida.

A cefotaxima é ativa mesmo sobre os estafilococos, gonococos e hemófilos produtores de beta-lactamases. Entretanto, sua atividade contra os *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos é inferior à da cefalotina. Os pneumococos com elevada resistência à penicilina são, também, resistentes à cefotaxima e outras cefalosporinas. Os estafilococos meticilinorresistentes (MRSA) são, também, resistentes a ela. A droga não tem ação contra *Listeria, Legionella, Flavobacterium, Mycoplasma, Chlamydia*, nem sobre os *Enterococcus.* O mesmo ocorre com o *Bacteroides fragilis*, cuja sensibilidade é muito pequena. Entretanto, outros anaeróbios, como os *Fusobacterium, Clostridium e Bacteroides melaninogenicus*, mostram-se sensíveis.

A cefotaxima apresenta elevada estabilidade às beta-lactamases, seja as de origem plasmidial ou cromossômica. Dessa maneira, é capaz de inibir microrganismos que se mostram resistentes às cefalosporinas da primeira e da segunda gerações. Entretanto, como já mencionado ao caracterizarmos as cefalosporinas da terceira geração, é possível a existência de estirpes bacterianas que se mostram resistentes a esta substância, pela produção de beta-lactamases, sejam as de espectro expandido, de origem plasmidial, ou cromossômicas, capazes de hidrolisar esta cefalosporina. Especialmente entre as bactérias dos gêneros *Enterobacter*, *Citrobacter, Serratia*, a emergência de resistência durante a terapêutica com a cefotaxima é rápida, podendo surgir já após a administração da primeira dose do medicamento.

Farmacocinética e Metabolismo

A cefotaxima é absorvida somente por via parenteral, principalmente por via IV. Sua meia-vida sérica é de uma a 1,5 hora. Atinge elevada concentração nos pulmões, secreção brônquica, líquido ascítico, bile, ouvido médio, osso, líquido pericárdico e na sinóvia. Atravessa a barreira placentária, dando concentração no feto e no líquido amniótico, mas sua penetração para o humor aquoso, leite materno e liquor de pessoas com meninges normais é mínima. Quando existe inflamação meníngea, atinge níveis liquóricos que são terapêuticos contra meningococo, pneumococo, hemófilo e enterobactérias. Também atinge concentração útil no interior de abscessos cerebrais. A cefotaxima sofre metabolização por estearases do tecido hepático, eliminando-se em 49% sob a forma de seu metabólito, a desacetilcefotaxima, que mantém a atividade antimicrobiana, porém é oito vezes menos ativo. Liga-se às proteínas séricas em 50%.

A cefotaxima e seu metabólito são eliminados por via renal, principalmente por secreção tubular, atingindo altas concentrações no trato urinário. Em pacientes com insuficiência renal leve, não há a necessidade de ajustes na sua administração. Na insuficiência renal moderada, o intervalo entre as doses deve ser de oito horas; nos casos com insuficiência renal

grave, com anúria, o intervalo deve ser de 12 horas. A hemodiálise reduz a concentração sanguínea em 60%, recomendando-se uma dose de 15 mg/kg após cada processo dialítico. A diálise peritoneal retira pequena quantidade da droga.

Indicações Clínicas e Doses

A cefotaxima é indicada para o tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos que se mostrem resistentes às cefalosporinas da primeira geração. Deve-se lembrar que este antibiótico não tem ação contra enterococos, *Bacteroides fragilis* e *Pseudomonas aeruginosa* e que, portanto, não deve ser considerado isoladamente para o tratamento empírico de infecção no paciente neutropênico ou de infecção cirúrgica abdominal.

Sua indicação principal é o tratamento de sepses por bacilos gram-negativos hospitalares. Também é útil nas infecções por hemófilos produtores de beta-lactamases, especialmente em crianças com pneumonias graves e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. É considerada droga de escolha para o tratamento de meningites em neonatos, devido a sua ação contra enterobactérias e pelo menor risco de efeitos adversos, possíveis de ocorrer com o uso da ceftriaxona (lama biliar). Nesta indicação, porém, deve ser associada com a ampicilina, por sua pequena atividade contra listéria. Pode ser utilizada no tratamento de meningoencefalites por meningococo, pneumococo, hemófilo e enterobactérias, bem como em abscessos cerebrais causados por estes microrganismos. É ativa nas meningoencefalites causadas pelo pneumococo, mas não age nas causadas pelo pneumococo com resistência às penicilinas e cefalosporinas. É, atualmente, adequada alternativa para o tratamento da gonorreia causada pelo gonococo produtor de beta-lactamase. Apresenta sinergismo de ação com os antibióticos aminoglicosídeos, sendo esta associação utilizada, com frequência, na terapêutica empírica em pacientes com infecção grave.

Em suas indicações terapêuticas, a cefotaxima é utilizada habitualmente por via IV, na dose, em adultos, de 1 a 2 g a cada quatro ou seis horas, recomendando-se não ultrapassar a dose diária máxima de 12 g. As doses mais altas estão indicadas em pacientes com meningoencefalites. Em pacientes com gonorreia causada por gonococo produtor de beta-lactamase, a droga mostra-se eficaz na dose única de 1 g aplicada por via IM. Em crianças, a dose indicada é de 50 a 200 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 horas. Em recém-nascidos, na primeira semana de vida, recomenda-se a dose de 25 mg/kg a cada 12 horas; nas crianças de oito a 29 dias, a dose indicada é de 50 mg/kg a cada oito horas.

A cefotaxima tem sido utilizada como uma opção na profilaxia de infecção por bactérias gram-negativas em pacientes de unidades de terapia intensiva, em associação com a descontaminação seletiva do trato digestiório. Com esta finalidade é usada na dose de 50 a 100 mg/kg/dia, fracionada a cada seis horas, por via IV, durante os quatro ou cinco primeiros dias em que o paciente permanece na UTI (ver capítulo de profilaxia antibiótica). Tal indicação da cefotaxima é, porém, de discutível valor e pode contribuir para a infecção do paciente por microrganismos de selecionada resistência. Esta cefalosporina também pode ser uma alternativa na profilaxia da infecção pós-operatória na cirurgia biliar, utilizada na dose de 1 g, em uma ou duas injeções IV, a primeira das quais administrada ao início da cirurgia.

Efeitos Adversos

Aplicam-se à cefotaxima os efeitos colaterais relatados para outras cefalosporinas. Não são observados fenômenos hemorrágicos com o seu uso. Provoca dor local ao ser administrada por via IM, sendo útil a adição de lidocaína ao diluente para a injeção no músculo.

Disponibilidade da Droga

A cefotaxima faz parte da RENAME, e está disponível em hospitais públicos. É comercializada em apresentação genérica (Cefotaxima®), na especialidade farmacêutica de referência Claforam® (Aventis Pharma) e em medicamentos similares, em frascos-ampola com 500 mg e 1 g.

Ceftriaxona

Caracteres Gerais. Espectro de Ação. Farmacocinética

A ceftriaxona é uma cefalosporina da terceira geração com propriedades antimicrobianas similares às da cefotaxima, diferenciando-se desta principalmente por sua farmacocinética mais favorável. Só é absorvida por via parenteral, e é apresentada sob a forma de sal sódico, na qual cada 1 g da ceftriaxona contém 83 mg (3,6 mEq) de sódio. Sua atividade antimicrobiana não difere da cefotaxima, agindo sobre os mesmos microrganismos e apresentando as mesmas restrições quanto à resistência bacteriana. Igualmente à cefotaxima, a ceftriaxona tem boa atividade contra os pneumococos sensíveis e os com resistência intermediária à penicilina, e mostra-se ativa contra o *Treponema pallidum* e os gonococos, inclusive os produtores de penicilinase. Como outras cefalosporinas, é um antibiótico bactericida, atuando por mecanismo de ação semelhante ao das penicilinas.

Essa cefalosporina caracteriza-se por sua meia-vida prolongada, de cerca de sete horas, resultante de sua lenta eliminação, determinada por sua especial conformação química. Distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, apresentando boa penetração no humor vítreo e pela barreira placentária, dando concentração terapêutica no feto e no líquido amniótico. É encontrada no leite materno em concentrações correspondentes a 3% ou 4% da sanguínea, não havendo restrição ao aleitamento materno. É capaz de atravessar a barreira hematoencefálica de pacientes com meningites e atingir concentrações liquóricas adequadas para o tratamento de meningites por meningococo, hemófilo, pneumococo e enterobactérias. Entretanto, é insuficiente para agir contra estafilococos e pneumococos com elevada resistência à penicilina. No líquido cefalorraquidiano, a ceftriaxona encontra-se farmacologicamente ativa, não ligada a proteínas. Atinge concentrações no tecido cerebral capazes de inibir a maioria das cepas de hemófilos, estreptococos e enterobactérias isoladas.

Sofre metabolização nos tecidos, sendo eliminada como droga ativa pelos rins (dois terços da dose) e pela bile (um terço da dose). Liga-se às proteínas plasmáticas em 95%. Habitualmente, não há a necessidade de ajustes na dosagem em pacientes com insuficiência renal; contudo, nos pacientes em anúria, não se deve ultrapassar a dose diária de 2 g e, se houver insuficiência hepática concomitante, é recomendável monitorar a concentração sanguínea da droga.

Indicações Clínicas e Doses

A principal indicação clínica da ceftriaxona é a terapêutica das meningoencefalites causadas por bacilos gram-negativos, especialmente *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Klebsiella*, bactérias causadoras de meningoencefalite do recém-nascido e do lactente, e o *Haemophilus influenzae*, que pode causar a doença no pré-escolar e no idoso. Tem, ainda, indicação precisa nas meningites provocadas por meningococo e pneumococo. Em relação à meningite pneumocócica, a ceftriaxona é a primeira alternativa de tratamento nas regiões onde é frequente o isolamento de pneumococos com resistência intermediária à penicilina. No entanto, a droga não tem boa eficácia nos pacientes com meningite causada por pneumococos com elevada resistência à penicilina. Deve-se lembrar que, na terapêutica empírica das meningites bacterianas do recém-nascido, a ceftriaxona deve ser usada em associação com a ampicilina, pois, isoladamente, não tem boa atividade contra listéria e estreptococos do grupo B, germes também envolvidos na gênese da meningite neonatal. Contudo, na meningite neonatal, é mais aconselhável o emprego da cefotaxima, que não provoca deposição na bile, como faz a ceftriaxona, de acordo com o referido adiante.

Essa cefalosporina é, também, indicada nas infecções sistêmicas graves causadas por bacilos gram-negativos entéricos produtores de beta-lactamases, tais como as infecções urinárias, pneumonias e infecções intra-abdominais comunitárias. Constitui, atualmente, o fármaco de escolha para o tratamento da gonorreia, frequentemente causada pelo gonococo resistente a outros antimicrobianos, e da febre tifoide. É indicada, ainda, na terapêutica da sífilis em pacientes alérgicos à penicilina, inclusive os casos de neurossífilis, e da doença de Lyme.

A ceftriaxona é utilizada em adultos na dose única diária de 2 a 4 g, preferencialmente por via IV. Habitualmente, a dose de 3 g, administrada uma vez por dia, é adequada para o tratamento das infecções respiratórias, intra-abdominais, urinárias e septicêmicas, em adultos. Em crianças, a dose diária é de 80 mg/kg, em uma única aplicação ao dia. Em pacientes com febre tifoide, a droga mostra-se curativa na dose única diária de 75 mg/kg (3 a 4 g/dia para adultos), por via IV, durante sete a dez dias. Nos enfermos com sífilis primária, a dose única diária de 250 mg por via IM ou IV, durante 10 dias, é adequada. No entanto, em pacientes com AIDS que apresentem sífilis latente não responsiva à terapêutica com penicilina ou eritromicina, a ceftriaxona apresenta melhor resultado se administrada na dose de 2 g/dia, por via IM ou IV, durante dez dias. A droga mostra-se eficaz na vitreíte causada pela *Borrelia burgdorferi,* estando indicada nos casos disseminados e crônicos da doença de Lyme, com comprometimento ocular, utilizada na dose de 1 a 2 g, a cada 12 horas, durante 14 dias. No tratamento da gonorreia, é empregada em uma única dose de 250 por via IM. Essa mesma dose é altamente eficaz no tratamento do cancroide. Em crianças com oftalmia *neonatorum* (causada pelo gonococo), a dose única de 125 mg por via IM é curativa em 100% dos casos.

Em pacientes adultos com meningoencefalite bacteriana, a ceftriaxona é indicada na dose de 2 g, via IV, a cada 12 horas. Em crianças com essa infecção, é recomendada na dose de 100 mg/kg (até atingir a dose de adulto), fracionada em duas doses diárias, por via IV.

Efeitos Adversos

Como as demais cefalosporinas, a ceftriaxona pode causar reações de hipersensibilidade e eventual superinfecção. Por via IM, causa dor no local da injeção, motivo pelo qual é administrada junto à lidocaína. Flebites podem ocorrer com seu uso IV. Diarreia é um paraefeito ocasional, em geral de curta duração e pouco intensa; no entanto, já foram descritos casos de colite pseudomembranosa que necessitaram de terapêutica específica com vancomicina por via oral. Aumento de transaminases, cefaleia, vertigem, leucopenia e trombocitopenia são eventos raros.

A ceftriaxona pode sofrer precipitação, sob a forma de ceftriaxonato de cálcio, na vesícula biliar, originando a formação de uma lama biliar ou pequenos cálculos, ou concreções, em 20% a 40% dos pacientes entre o 2º e o 22º dias de tratamento. Essas alterações são habitualmente, assintomáticas, mas podem ocorrer queixas de cólica biliar, náuseas e vômitos biliosos em alguns casos. O diagnóstico é estabelecido pelo exame ultrassonográfico da vesícula. A deposição do sal de ceftriaxona na vesícula biliar é transitória, havendo regressão das manifestações clínicas e da alteração ultrassonográfica em um período de dois a 60 dias após a suspensão do medicamento. A formação da lama biliar tem sido descrita tanto em crianças como em adultos, e é facilitada por situações predisponentes, como desidratação, nutrição parenteral total e ausência de alimentação oral. Em razão dessa deposição biliar, na criança recém-nascida e no lactente é preferível o emprego da cefotaxima, cuja eliminação se faz totalmente por via renal. Devido à sua elevada ligação proteica, alguns autores temem o risco de a ceftriaxona causar *Kernicterus* em recém-nascidos, por deslocar a bilirrubina de sua ligação às proteínas séricas. Tal fato nunca foi, porém, descrito.

Disponibilidade da Droga

A ceftriaxona consta da RENAME e está disponível nos centros governamentais de atendimento à saúde. É comercializada em apresentação genérica (Ceftriaxona sódica®), na especialidade farmacêutica de referência Rocefin® (Roche) e em medicamentos similares em frascos-ampola com 500 mg e 1 g para uso IV. Existe a apresentação de 250 mg para uso IM em diluente com lidocaína.

CEFALOSPORINAS DA TERCEIRA GERAÇÃO COM PEQUENA AÇÃO ANTIPSEUDOMONAS ABSORVIDAS POR VIA ORAL

Os representantes iniciais das cefalosporinas da terceira geração só podiam ser administrados por via parenteral, mas o de-

senvolvimento das pesquisas neste campo fez surgir novas drogas que são absorvidas por via oral. Deve-se destacar que algumas dessas novas cefalosporinas apresentam, intrinsecamente, a propriedade farmacocinética de serem absorvidas pela mucosa digestória, enquanto outras são substâncias absorvíveis por via parenteral, sendo apresentadas para a administração por via oral como pró-drogas. Estas últimas são substâncias lipossolúveis, esterificadas, sem ação antimicrobiana, que, ao serem administradas por via oral, são absorvidas pela mucosa digestória e sofrem a ação de enzimas tissulares e sanguíneas, liberando a substância ativa original. As cefalosporinas da terceira geração absorvidas por via oral são a cefixima, uma cefalosporina original, a cefpodoxima proxetil e o cefetamet pivoxil, que são pró-drogas, mas não são disponíveis atualmente no Brasil.

CEFALOSPORINAS DA TERCEIRA GERAÇÃO ABSORVIDAS POR VIA PARENTERAL COM POTENTE ATIVIDADE ANTIPSEUDOMONAS

No Brasil, somente é disponível uma cefalosporina desse grupo: ceftazidima.

Ceftazidima

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A ceftazidima é uma cefalosporina semissintética com elevada potência antimicrobiana contra microrganismos gram-negativos, inclusive a *Pseudomonas aeruginosa*. É, também, ativa contra estreptococos, pneumococos e hemófilos, mas sua ação contra estafilococos é pequena. Não tem ação contra o *Bacteroides fragilis* ou o enterococo. Apresenta notável estabilidade ante as beta-lactamases produzidas por germes gram-negativos, resistindo às enzimas que hidrolisam as cefalosporinas da primeira e da segunda gerações. Entretanto, é cada vez mais frequente o isolamento de *Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter* e *Serratia* que se mostram resistentes a este antibiótico por produzirem beta-lactamases que o inativam. A ceftazidima tem capacidade indutora da produção de beta-lactamases pelos microrganismos gram-negativos. Essa propriedade se manifesta, principalmente, quando empregada em altas concentrações.

Até recentemente, a ceftazidima era o mais potente antibiótico beta-lactâmico contra a *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso, mostra-se ativa contra estirpes de *P. aeruginosa* resistentes à carbenicilina, piperacilina e gentamicina. Essa atividade, hoje em dia, é menor, sobretudo em hospitais terciários de grandes cidades, onde a resistência dos bacilos gram-negativos pode atingir mais de 30% das amostras isoladas.

Com a finalidade de recuperar a atividade da ceftazidima contra bacilos gram-negativos, encontra-se em ensaios a associação dessa cefalosporina com avibactam. Avibactam é um inibidor de β-lactamase sintético capaz de inibir a atividade de beta-lactamases das classes A e C de Ambler. A associação ceftazidima/avibactam aumenta a atividade dessa cefalosporina contra enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa* produtores de beta-lactamases. Contra esse patógeno, a associação reduz em quatro vezes a CIM da ceftazidima. Avibactam tem farmacocinética similar à dessa cefalosporina. A associação das duas substâncias apresenta a potencial indicação em infecções intra-abdominais e urinárias complicadas causadas por bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases resistentes à ceftazidima.

Essa cefalosporina tem ação bactericida contra os germes sensíveis, agindo por mecanismo de ação semelhante às penicilinas. É apresentada sob a forma de ceftazidima penta-hidratada, associada ao carbonato de sódio para facilitar sua dissolução (118 mg de carbonato de sódio por grama do antibiótico). Cada 1 g da mistura contém 2,3 mEq (54 mg) de íon sódio.

Farmacocinética e Metabolismo

A ceftazidima é absorvida somente por via parenteral. Sua meia-vida é de 1,8 horas e sua ligação proteica é baixa, de 17%. Difunde-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo concentrações terapêuticas nos músculos, coração, útero, ossos, vias respiratórias, pele e tecido subcutâneo, fígado, rins e vias urinárias, peritônio, bile, humor aquoso. Atraves-

sa, parcialmente, a barreira hematoencefálica em pacientes com meningites, provocando níveis liquóricos correspondentes a 25% da concentração sanguínea nos quatro primeiros dias de tratamento de pacientes com meningoencefalites bacterianas. Essa concentração cai para 7% nos dias 11 a 20 após o início do tratamento, à medida que diminui a inflamação meníngea. Como as demais cefalosporinas, a ceftazidima não tem boa concentração no meio intracelular. Entretanto, penetra no interior de abscessos cerebrais, atingindo concentrações terapêuticas contra enterobactérias, hemófilos e estreptococos, mas não ativas contra anaeróbios e estafilococos.

A ceftazidima não sofre metabolização, eliminando-se por via renal, por filtração glomerular, 80% a 90% da droga administrada. O emprego conjunto de probenecida não provoca aumento da concentração sérica desse antibiótico. Pequena quantidade é eliminada na bile. Em pacientes adultos com insuficiência renal moderada, a administração dessa droga deve ser ajustada para 1 g a cada 12 ou 24 horas. Na insuficiência renal grave, com anúria, a dose deve ser ajustada para 0,5 g a cada 24 horas. A diálise peritoneal retira cerca de 70% da droga circulante, recomendando-se uma dose extra de 0,5 g ao final do processo dialítico. A hemodiálise retira 90%, o que exige uma dose extra de 1 g após a diálise.

Indicações Clínicas e Doses

A ceftazidima tem sido empregada com bons resultados no tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos, especialmente as infecções hospitalares determinadas por estes microrganismos. Entretanto, o antibiótico deve ser preservado principalmente para o tratamento de infecções causadas ou em que se suspeite do envolvimento da *Pseudomonas aeruginosa*, incluindo as pielonefrites, pneumonias, osteomielites, meningoencefalites e sepses, que habitualmente ocorrem no paciente imunocomprometido. A ceftazidima é, também, ativa contra a *Burkhlderia cepacia*, sendo útil nas infecções por esse microrganismo. Sua eficácia nas infecções hospitalares causadas por bacilos gram-negativos sensíveis já foi equiparada à do imipeném/cilastatina, mas foi perdida com a emergência de microrganismos multirresistentes.

A ceftazidima pode ser empregada em associação com o metronidazol e a oxacilina para o tratamento do abscesso cerebral de origem otogênica. Essa indicação é, especialmente, recomendada nas otites crônicas, nas quais enterobactérias e pseudomonas podem ser o agente patogênico da infecção, ao lado de anaeróbios e estafilococos. Esse antibiótico é, também, recomendado para a terapêutica empírica de pacientes granulocitopênicos febris, seja isolado seja associado a um aminoglicosídeo com ação antipseudomonas (amicacina ou gentamicina), ou junto a uma quinolona de ação sistêmica ou, ainda, associado à vancomicina ou à teicoplanina, visando ao combate a microrganismos gram-negativos e aos estafilococos.

A ceftazidima é administrada, em adultos, em doses de 1 a 2 g a cada oito ou 12 horas, por via IV. Eventualmente, em infecções de alta gravidade, a dose máxima pode alcançar 12 g (3 g a cada 8 horas). Em crianças, no período neonatal, a dose recomendada é de 60 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas. Crianças maiores receberão a dose de 60 a 100 mg/kg/dia, fracionada de 8/8 ou 12/12 horas.

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos causados pela ceftazidima são semelhantes aos relatados para outras cefalosporinas. Reações de hipersensibilidade com *rash* cutâneo, febre, eosinofilia podem ocorrer em 1% a 5% dos enfermos. Reações anafiláticas são raras. Leucopenia e trombocitopenia são eventos pouco frequentes. Diarreia é possível de ocorrer em 1% a 10% dos enfermos tratados. Superinfecções por *Candida* e bactérias resistentes (enterococo, *Enterobacter*) têm sido descritas. Elevações de transaminases e fosfatase alcalina no sangue foram observadas em 1% a 10% dos casos. Flebites no local da administração podem ocorrer.

Disponibilidade da Droga

A ceftazidima consta da RENAME, e está disponível em hospitais públicos do Brasil. É comercializada em apresentação genérica

(Ceftazidima®), na especialidade farmacêutica de referencia Fortaz® (Glaxo SmithKline) e em medicamentos similares em frasco-ampola com 1 g.

CEFALOSPORINAS DA QUARTA GERAÇÃO

As cefalosporinas da quarta geração caracterizam-se por apresentarem potente atividade contra bactérias gram-negativas e notável estabilidade ante as beta-lactamases de origem plasmidial, e também preservarem a atividade antimicrobiana contra estafilococos. Dois antibióticos do grupo foram lançados no Brasil, a cefpiroma e a cefepima, mas somente a segunda é atualmente é disponível. Além de suas propriedades antimicrobianas, os representantes desse grupo são muito pouco indutores de beta-lactamases e resistem à inativação por estas enzimas.

Cefepima

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A cefepima é uma cefalosporina que se revela ativa contra enterobactérias, *Pseudomonas* e bactérias gram-positivas. Sua atividade antimicrobiana contra os bacilos gram-negativos é semelhante à da ceftazidima, mostrando ação contra *E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Moraxella, Citrobacter, Enterobacter, Haemophilus influenzae, Serratia* e *Pseudomonas aeruginosa*. A *Neisseria meningitidis* e a *N. gonorrhoeae* são altamente sensíveis, assim como os estreptococos dos grupos A e B, pneumococos (exceto os com elevada resistência à penicilina) e estafilococos. Entretanto, não tem ação sobre enterococos, nem sobre estafilococos meticilinarresistentes. Também não tem ação sobre os anaeróbios do grupo do *B. fragilis*, nem sobre bactérias atípicas.

A droga é ativa sobre microrganismos produtores de beta-lactamases, tanto as de origem plasmidial como cromossômica. Entretanto, é cada vez mais frequente o isolamento de *Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter* e *Serratia* que se mostram resistentes a este antibiótico por produzirem beta-lactamases de espectro estendido, que o inativam.

Um fator de importância epidemiológica e clínica sobre a cefepima é sua pequena atividade indutora de beta-lactamases.

Farmacocinética

A absorção da cefepima é feita somente por via parenteral, principalmente por via IV. Sua meia-vida sérica é de duas horas e sua ligação proteica é pequena, de 15%. A droga mantém concentração terapêutica nos líquidos e tecidos orgânicos, mantendo-se ativa contra a maioria das bactérias sensíveis por 10 a 12 horas. Atinge concentração terapêutica no liquor em pacientes com meningite, e é ativa contra os microrganismos mais frequentemente causadores de meningites (hemófilos, pneumococos, meningococos, *E. coli*). É eliminada por via renal, por filtração glomerular, na maior parte sem sofrer metabolização (somente 10% é metabolizada). Em pacientes com insuficiência renal moderada, é sugerida a dose, em adultos, de 500 mg uma vez ao dia; nos enfermos com insuficiência renal grave, é recomendada a dose diária de 250 mg. A cefepima é retirada em 70% por hemodiálise, recomendando-se dose suplementar de 250 mg após o processo dialítico. Somente 26% são retirados por diálise peritoneal.

Indicações Clínicas e Doses

A cefepima é utilizada na dose de 1 g de 12/12 horas, por via IV, no tratamento de pacientes hospitalizados com infecções respiratórias, urinárias, ginecológicas e da pele e tecido subcutâneo causadas por enterobactérias e *P. aeruginosa*. Em casos de maior gravidade, como nas endocardites e sepses, é indicada na dose de 2 g, de 8/8 horas ou 12/12 horas, em adultos. Pode ser empregada como monoterapia, no tratamento de processo febril em paciente granulocitopênico, usada na dose de 2 g de 8/8 horas, por via IV. Em crianças, a dose da cefepima é de 50 mg/kg a cada 12 horas; ou a cada 8 horas, em processos infecciosos de alta gravidade. Em crianças e adultos com meningites, seu uso é recomen-

dado na dose de 50 mg/kg por dose, a cada 8 horas, por via IV. A eficácia da cefepima depende do grau de resistência dos microrganismos gram-negativos isolados no hospital.

Efeitos Adversos

A cefepima é uma droga bem tolerada, ocorrendo efeitos adversos em poucos pacientes, manifestados por diarreia, náuseas, tonteira, cefaleia, reações de hipersensibilidade e elevação transitória de transaminases séricas. Esse antibiótico pode causar neurotoxicidade, manifestada por mioclonias, parestesias, depressão de sensório, confusão mental, desconexão temporoespacial, diminuição da consciência, afasia, atetose, convulsão, coma. A neurotoxicidade é mais frequente em pacientes com insuficiência renal, idosos e em pacientes com distúrbios neurológicos prévios. Seu uso tem sido desaconselhado em pacientes com neutropenia febril, por ter sido observada maior mortalidade nesses enfermos que receberam esse antibiótico.

Disponibilidade da Droga

A cefepima é encontrada no Brasil em apresentação genérica (Cefepima®), em frascos-ampola com 1g e 2 g, e na especialidade de referência Maxcef® (Bristol-Myers Squibb), em frascos-ampola com 500 mg, 1 g e 2 g, para uso IM e IV. É disponível em medicamentos similares, em apresentações injetáveis com 1 g e 2 g.

CEFALOSPORINAS DE QUINTA GERAÇÃO

As cefalosporinas da quinta geração são também conhecidas como cefalosporinas anti-MRSA, isto é, com atividade contra estafilococos resistentes à oxacilina, propriedade não encontrada nas cefalosporinas discutidas anteriormente. A resistência do estafilococo à oxacilina, igualmente demonstrada para as cefalosporinas até a quarta geração, resulta da produção de uma PBP anômala, a PBP2a, que é codificada em um gene cromossômico mutante denominado mecA. Nos pneumococos, a resistência às penicilinas e cefalosporinas resulta, principalmente, da produção, nos mutantes resistentes, de uma nova PBP, chamada PBP2x. As bactérias que possuem essas proteínas adicionais são capazes de continuar a produzir parede celular mesmo em presença de antibióticos beta-lactâmicos e prosseguir sua reprodução. As cefalosporinas da quinta geração apresentam alta afinidade pelas PBP2a e PBP2x e, dessa maneira, inibem a síntese da parede celular e exercem ação antimicrobiana contra MRSA e pneumococos com elevada resistência às penicilinas e cefalosporinas. Ademais, essas cefalosporinas têm, também, afinidade por proteínas ligadoras de penicilina modificadas, presentes em algumas bactérias gram-negativas resistentes a beta-lactâmicos.

Cefalosporinas da quinta-geração são o ceftobiprole e a ceftaroline e já se encontram disponíveis para uso clínico em alguns países.

Ceftobiprole Medocaril

Ceftobiprole é uma nova cefalosporina com ação contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, cuja principal característica é sua atividade contra estafilococos sensíveis e resistentes à oxacilina, estafilococos com resistência intermediária à vancomicina e *Enterococcus faecalis* sensíveis e resistentes à vancomicina. Esse antibiótico foi desenvolvido por um programa conjunto da Indústria Farmacêutica Basilea e a Cilag Internacional, e era conhecido inicialmente pela sigla BAL5788. Essa nova cefalosporina tem ação bactericida, e seu mecanismo de ação é o de inibir todas as transpeptidases, ligando-se, inclusive, à proteína ligadora de penicilina PBP2a, a enzima primariamente responsável pela resistência de bactérias aos antibióticos beta-lactâmicos.

A atividade antimicrobiana do ceftobiprole é demonstrada contra diferentes estirpes de estafilococos (sensíveis ou resistentes à oxacilina e à vancomicina), incluindo as produtoras da leucocidina de Panton-Valentine, com atividade superior a 90%. Esse antibiótico é ativo contra estreptococos, pneumococos (sensíveis ou não às penicilinas), *Enterococcus faecalis*, sensíveis e resistentes à ampicilina e à vancomicina. No entanto, não age contra *En-*

terococcus faecium. Sua atividade contra bactérias gram-negativas é similar à da cefepima e à da ceftazidima, incluindo enterobactérias e algumas estirpes de *Pseudomonas aeruginosa*. Contudo, as bactérias gram-negativas ESBL e as produtoras de carbapenemases são resistentes ao ceftobiprole. São também resistentes o *Acinetobacter*, a *S. maltophilia* e a *B. cepacia*. A atividade da droga contra anaeróbios segue o padrão de outras cefalosporinas, não mostrando ação contra *Bacteroides* do grupo *fragilis*, nem sobre *Prevotella* e *C. difficile*. A droga é pouco indutora de resistência.

O ceftobiprole é pouco solúvel em água; por tal motivo, é utilizado sob a forma de uma pró-droga, o ceftobiprole medocaril, solúvel, que possibilita a sua administração por via IV. Esse antibiótico não é absorvido por via oral. Distribui-se pelos tecidos e líquidos orgânicos, é metabolizado parcialmente pelo fígado e elimina-se em 83% sob forma ativa pelos rins. Sua ligação proteica é de 22% e a meia-vida sérica de 3,5 horas, Em animais de experimentação com meningite, esse antibiótico atingiu concentrações terapêuticas contra hemófilos e outros microrganismos sensíveis. Não se conhece sua segurança na gestante, na nutriz e em recém-nascidos.

Estudos realizados com o cefbiprole em pacientes com infecções da pele e tecido celular subcutâneo causadas por MRSA mostraram índice de cura de 93,3%. Em pacientes com pé diabético, o índice de cura alcançou 84%. Já foi empregado em pacientes com osteomielite estafilocócica com bom resultado. O ceftobiprole medocaril é recomendado na dose de 500 mg, de 8/8 horas, ou na dose de 750 mg, de 12/12 horas, em infusão por via IV, durante 30 a 60 minutos. Efeitos adversos referidos com o seu uso incluem náuseas, vômitos e disgeusia, mas são pouco frequentes. Embora não hajam estudos controlados, é sugerido que em pacientes com insuficiência renal moderada a dose em adultos seja de 500 mg, de 12/12 horas; naqueles com insuficiência renal grave a dose recomendada é de 250 mg, de 12/12 horas.

O ceftobiprole é disponível no Canadá e encontra-se em processo de aprovação nos EUA, e países europeus, tendo recebido o nome de fantasia Zeftera®, Farmacêutica Basileia. Possivelmente, esse fármaco estará disponível no Brasil em breve.

Ceftarolina Fosamil

A ceftarolina é uma nova cefalosporina com propriedades antimicrobianas similares às do ceftobripole. Tem capacidade de ligar-se à proteína ligadora de penicilina 2a (PBP2a), que confere resistência dos estafilococos à oxacilina: as bactérias que possuem essa proteína adicional são capazes de continuar a produzir parede celular mesmo em presença de antibióticos beta-lactâmicos. Como a ceftarolina tem a habilidade de ligar-se à PBP2a, exerce ação antimicrobiana contra *S. aureus* e *S. epidermidis* resistentes à oxacilina. Mostra, também, ação bactericida sobre estafilococos com resistência intermediária e alta resistência à vancomicina (VISA e VRSA) e contra pneumococos sensíveis e resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Igualmente, é ativa contra *Enterococcus faecalis* sensível e resistente à ampicilina e à vancomicina (mas, não o *E. faecium*), *Haemophilus influenzae* e bacilos gram-negativos entéricos. No entanto, não tem ação sobre gram-negativos produtores de ESBL, nem sobre anaeróbios do grupo do *Bacteroides fragilis*. Sua atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e outros gram-negativos não fermentadores da glicose é pouco expressiva para a maioria das cepas isoladas.

Esse antibiótico é administrado por via intravenosa sob a forma de uma pró-droga, a ceftarolina fosamil, que por ação de enzimas plasmáticas libera a substância ativa. Tem meia-vida sérica de cerca de 2,6 horas e sua ligação às proteínas do plasma é baixa, de 20%. Distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos e é parcialmente metabolizada, eliminando-se pelo rim cerca de 50% da dose administrada; por isso, necessita ajustes na administração em pacientes com insuficiência renal moderada e grave.

A ceftarolina fosemil foi aprovada nos EUA e Canadá, sob o nome de marca Teflaro®, Laboratório Forest, para o tratamento de infecções da pele e do tecido celular subcutâneo e na terapêutica de pneumonia comunitária por pneumococos, com índice de cura superior a 90% em ambas as infecções. A dose utilizada, em adultos, é de 600 mg de 12/12 horas,

por via IV, diluída em solução glicosada ou salina, durante sete a 14 dias. Os efeitos adversos observados com essa nova cefalosporina são de pequena monta e similares ao descritos para outros antibióticos do grupo.

Estudos em desenvolvimento estão avaliando a ação da ceftarolina associada com NXL 104, um novo inibidor de beta-lactamases, com a finalidade de reforçar a atividade do antibiótico contra bacilos gram-negativos produtores de ESBL .

BIBLIOGRAFIA

Cefalosporinas em Geral

1. Abraham EP. The cephalosporins. Pharmacol Rev 1962;14:473-500.
2. Andersson KE et al. Clinical aspects of the second generation cephalosporins. Scand J Infect Dis 1978; (Suppl 13):94-97.
3. Boussougant Y. Classification des cephalosporines. Med Malat Infecc 1986;16 (n spec):31-35.
4. Cunha BA, Ristuccia AM. Cefalosporinas da terceira geração. Clin Med Amer Norte janeiro 1982. pp. 305-14.
5. Ennis DM et al. The newer cephalosporins. Infect Dis Clin North Am 1995;9:687-713.
6. Fass RJ. Comparative in vitro activities of third generation cephalosporins. Arch Intern Med 1983;143:1743-45.
7. Gonzales Ruiz et al. Cefalosporinas de tercera generación: las dos caras de la moneda. Salud Publica Mex 1985;27:479-84.
8. Hewitt WL. The cephalosporins. J Infect Dis 1973;128(Suppl):S312-19.
9. Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 274.
10. Lago A et al. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2010;.43:430-34.
11. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β-lactamases accelerated by generations of β-lactam antibiotics. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 1):S19-45.
12. Moosdeen F. The evolution of resistance to cephalosporins. Clin Infect Dis 1997;24:387-93.
13. Neu HC. The new beta-lactamase stable cephalosporins. Ann Intern Med 1982;97:408-19.
14. Neu HC. Pathophysiologic basis for the use of third-generation cephalosporins. Am J Med 1990;88(Suppl 4A):3S-11S.
15. Norrby R. Newer cephalosporins and cephamycins: a review. Scand J Infect Dis 1978;(Suppl 13):27.
16. Quintiliani R et al. Cefalosporinas da primeira e segunda gerações. Clin Med Am Norte janeiro 1982. pp. 197-213.
17. Richmond MH. ß-lactamase insensitive or inhibitory beta-lactams. Scand J Infect Dis 1978;(Suppl 13): 11-15.
18. Salaw S. As cefalosporinas. Clin Med Amer Norte setembro 1970, p.1207.
19. Sanders CC. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: a concern. J Infect Dis 1983;147:585-89.
20. Stapley EO et al. Cephamycins, a new family of ß-lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1972;2:122-31.
21. Thompson R, Wright AJ. Cephalosporin antibiotics. Mayo Clin Proc 1983;58:79-87.
22. Waxman DJ, Strominger JL. Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of ß-lactam antibiotics. Annu Rev Biochem 1983;52:825-69.

Cefalotina, Cefazolina

1. Cabanillas F et al. Nephrotoxicity of combined cephalotin-gentamicin regimen. Arch Intern Med 1975;135:850-52
2. Griffith RS, Black HR. Cephalotin-a new antibiotic. JAMA 1964;189:823-28.
3. Kirby WMM, Regamey C. Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J Infect Dis 1973;128(Suppl):S341-46.
4. Klein JO et al. Cephalotin. Am J Med Sci 1964;248: 641-56.
5. MacAulay MA, Charles D. Placental transfer of cephalotin. Am J Obstet Gynecol 1968;100:940-46.
6. Merril S et al. Cephalotin in serious bacterial infections. Ann Intern Med 1966;64:1-12.
7. Meyer NL et al. Cefazolin versus cefazolin plus metronidazole for antibiotic prophylaxis at cesarean section. South Med J 2003;96:992-5.
8. Reller LB et al. Evaluation of cefazolin, a new cephalosporin antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1973;3:488-97.
9. Ries K et al. Clinical and in vitro evaluation of cefazolin, a new cephalosporin antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1973;3:168-74.
10. Tang WM et al. Efficacy of a single dose of cefazolin as a prophylactic antibiotic in primary arthroplasty. J Arthroplasty 2003;18:714-8.

Cefalexina, Cefadroxil

1. Barros DS. Tratamento de pneumonias em crianças com cefadroxil. Folha Med (Br) 1984;88:173-76.
2. Caldas N. Cefadroxil em infecções otorrinolaringológicas agudas. Folha Med (Br) 1984;88:343-45.
3. Fass RJ et al. Cephalexin – a new oral cephalosporin: clinical evaluation in sixty-three patients. Am J Med Sci 1970;259:187-200.
4. Focaccia R. Revisão sobre o emprego clínico do cefadroxil. Fundamentos para uso a cada 12 horas. Folha Med (Br) 1989;98:149-56.
5. Fung-Herrera CG, Mulvaney WP. Cephalexin nephrotoxicity. JAMA 1974;229:318-19.
6. Martins SM et al. Cefalexina no tratamento de infecções pulmonares agudas da infância. Rev Bras Clin Terap 1876;5:93-96.

7. Martinelli P et al. Tratamento das infecções urinárias com cefadroxil. Folha Med (Br) 1983;87:191-93.
8. Oclander G. Tratamiento com monohidrato de cefalexina en las infecciones bacterianas en pediatria. Prensa Med Mex 1970;35(Supl 9-10):92-99.
9. Orsolini P. Tissue distribution and serum levels of cephalexin in man. Postgrad Med J 1970;46 (Suppl): 13-16.
10. Phillips I (ed). The role of cefadroxil in oral antibiotic therapy. J Antimicrob Chemother 1982;10(Suppl B):1-160 (coleção de trabalhos).
11. Queiroz LJC. Uso do cefadroxil em infecções urinárias. Folha Med (Br) 1983;87:183-84.
12. Wick WE. Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. Appl Microbiol 1967;15:765-69.

Cefuroxima e Axetil Cefuroxima

1. Adam D et al. Comparison of short-course (5 day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral penicillin V regimen in the treatment of tonsillopharyngitis. J Antimicrob Chemoth 2000;45:23-30.
2. Baddour Lm et al. Clinical comparison of single-oral dose cefuroxime axetil and amoxicillin with probenecid for uncomplicated gonococcal infections in women. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:801-04.
3. Brambilla C et al. Cefuroxime and cefuroxime axetil versus amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:118-24.
4. Brogden RN et al. Cefuroxime: a review. Drugs 1979;17:233-66.
5. Camacho AE et al. Clinical comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of patients with acute bacterial maxillary sinusitis. Am J Med 1992;93:271-76.
6. Gooch III WM et al. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for treatment of acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1996;15:157-64.
7. Griffith GK et al. Efficacy and tolerability of cefuroxime axetil in patients with upper respiratory tract infections. Curr Med Res Opin 1987;10:555-61.
8. International Conference on Cefuroxime. Proc R Soc Med 1977;70(Suppl 9):1-214 (coleção de trabalhos).
9. Pessey JJ et al. Short course therapy with cefuroxime axetil for acute otitis media: results of a randomized multicenter comparison with amoxicillin/clavulanate. Pediatr Infect Dis J 1999;18:854-59.

Cefoxitina

1. Freitas I.M. et al. Uso da cefoxitina após o tratamento cirúrgico de infecções abdominais agudas. J Bras Med 1981(ed supl):21-25.
2. Habr-Gama A et al. Profilaxia da infecção em cirurgia colorretal eletiva – cefoxitina ou metronidazol em três doses. Rev Bras Colo-Proct 1983;3:83-89.
3. Jatobá PP et al. Uso de cefoxitina no pré e pós-operatório de cirurgia colorretal. Rev Bras Colo-Proctol 1983;4:206-10.
4. Kosmidis J et al. Cefoxitin: a new semi-synthetic cephamycin: an in vitro comparison with cephalotin. Br Med J 1973;4:653-55.
5. Levi GC. Cefoxitina – novo antibiótico do grupo das cefamicinas. J Bras Med 1981;(ed supl):7-10.
6. Sanders CV et al. Cefamandole and cefoxitin. Ann Intern Med 1985;103:70-78.

Cefaclor

1. Arap S et al. Avaliação clínica de uma nova cefalosporina (cefaclor) no tratamento de infecções urinárias agudas. Folha Med (Br) 1984;88:173-76.
2. Brumfitt W et al (ed.). Advances in antimicrobial therapy: extended release cefaclor AF. Postgrad Med J 1992;68(Suppl 3):S1-82 (coleção de trabalhos).
3. Gonçalves JPB et al. Uso do cefaclor administrado duas vezes ao dia no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles. Folha Med (Br) 1983;86:207-10.
4. Lopes Filho O et al. Cefaclor no tratamento das otites médias agudas da criança. Folha Med (Br) 1983;87:47-49.
5. Nobrega FJ et al. Uso do cefaclor em crianças com broncopneumonia. Arq Bras Med 1982;56:90-92.
6. Turik MA et al. Comparison of cefaclor and cefuroxime axetil in the treatment of acute otitis media with effusion in children who failed amoxicillin therapy. J Chemother 1998;10:306-12.

Cefprozila

1. Ball P. Efficacy and safety of cefprozil versus other beta-lactam antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections.Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:851-6.
2. Barbhaiya RH et al. Comparison of cefprozil and cefaclor pharmacokinetics and tissue penetration. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1204-09.
3. Hedrick JA et al. Cefprozil versus high-dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. Clin Ther 2001;23:193-204.
4. LeFrock JL. Cefprozil: further investigations of clinical efficacy and safety. Infect Med 1992;9 (Suppl E):5-7.
5. Milatovic D et al. Cefprozil versus penicillin V in treatment of streptococcal tonsillopharyngitis. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1620-23.
6. Wiseman LR, Benfield P. Cefprozil: a review. Drugs 1993;45:295-317.

Cefotaxima

1. Asmar BI et al. Cefotaxime diffusion into cerebrospinal fluid of children with meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1985;28:138-40.
2. Fick Jr. RB et al. Penetration of cefotaxime into respiratory secretions. Antimicrob Agents Chemothrt 1987;31:815-17.
3. Garcia-Rodriguez JA et al. Antibiotic prophylaxis with cefotaxime in gastroduodenal and biliary surgery. Am J Surg 1989;158:428-34.
4. Hemsell DL et al. Clinical experience with cefotaxime in obstetric and gynecologic infections. Rev Infect Dis 1982;4(Suppl):S432-38.
5. Jones RN et al. Workshop on five years of clinical experience with cefotaxime. Infection 1985;13(Suppl 1): S1-162 (coleção de trabalhos).

6. Mullaney DY, John F. Cefotaxime therapy – evaluation of its effects on bacterial meningitis. Arch Intern Med 1983;143:1705-08.
7. Nau R et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. Antimicrob Agents Chemother 1993;37: 1518-24.

Ceftriaxona

1. Baumgartner JD, Glauser MP. Single daily dose treatment of severe refractory infections with ceftriaxone. Arch Intern Med 1983;143:1868-73.
2. Cadoz M et al. Comparison bacteriologique, pharmacologique et clinique de l'amoxycilline et du ceftriaxone dans 300 meningites purulentes. Pathol Biol (Paris) 1982;30:522-25.
3. Childs SJ et al. Ceftriaxone for once-a-day therapy of urinary tract infections. Am J Med 1984;77:73-76.
4. Congeni BL et al. Safety and efficacy of daily ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1986;5:292-97.
5. Costa DL et al. Colelitíase associada ao uso de ceftriaxona. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38:521-23.
6. Craig JC et al. Ceftriaxone for paediatric bacterial meningitis: a report of 62 children and a review of the literature. N Z Med J 1992;105:441-44.
7. Hook III EW et al. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. J Infect Dis 1988;158:881-83.
8. Islam A et al. Randomized treatment of patients with typhoid fever by using ceftriaxone and chloramphenicol. J Infect Dis 1988;158:742-47.
9. James J et al. Ceftriaxone – clinical experience in the treatment of neonates. J Infect 1985;11:25-33.
10. Le Van Thoi et al. Pharmacocinétique de la ceftriaxone chez l'homme. Pathol Biol (Paris) 1982;30:345-47.
11. Lucht F et al. The penetration of ceftriaxone into human brain tissue. J Antimicrob Chemother 1990;26:81-86.
12 Martin E et al. Ceftriaxone – bilirubin-albumin interactions in the neonate: an in vivo study. Eur J Pediatr. 1993;152:530-34.

Ceftazidima

1. Donald FE, Ispahani P. Penetration of ceftazidime into intracranial abscess. J Antimicrob Chemother 1990;25:297-301.
2. EORTC. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. N Engl J Med 1987;317:1692-98.
3. Gozzard DI et al. Ceftazidime — a new extended-spectrum cephalosporin. Lancet 1982;1:1152-56.
4. Lambert H et al (ed.). Ceftazidime in clinical practice – Symposium. J Antimicrob Chemother 1983;12 (Suppl A):1-408 (coleção de trabalhos).
5. Lim SH et al. A randomized prospective study of ceftazidime and ciprofloxacin with or without teicoplanin as an empiric antibiotic regimen for febrile neutropenic patients. Br J Haematol 1990;76(Suppl 2):41-44.
6. Modai J et al. Penetration of ceftazidime into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1983;24:126-28.
7. Pizzo PA et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med 1986;315:552-58.
8. Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime: a review. Drugs 1985;29:105-61.
9. Rodriguez WJ et al. Cefatzidime in the treatment of meningitis in infants and children over one month of age. Am J Med 1985;79(Suppl 2A):52-55.
10. Sanderson PJ (ed.). Ceftazidime in the management of hospital infection. J Hosp Infect 1990;15(Suppl A):1-89 (coleção de trabalhos).

Cefepima

1. Barbhaiya RH et al. Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administration in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:552-57.
2. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime: a review. Drugs 1994;47:471-505.
3. Brown EM et al (ed.). Cefepime: a ß-lactamase stable extended-spectrum cephalosporin. J Antimicr Chemoth 1993;32(Suppl B):1-214 (coleção de trabalhos).
4. Kalil AC. Is cefepime safe for clinical use? J Antimicrob Chemother 2011;66:1207–09.
5. Okamoto MP et al. Cefepime clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1993;25:88-102.
6. Oster S et al. Open trial of cefepime for infections in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:954-57.
7. Sader H, Jones RN. Cefalosporinas: quatro gerações de evolução estrutural. Rev Assoc Med Bras 1995;41: 144-50.
8. Saez-Llorens X et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:937-40.
9. Sanders CC. Cefepime: the next generation. Clin Infect Dis 1993;17:369-79.
10. Sonck J et al. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:966-70.
11. Yamamura D et al Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1704-08.

Ceftobiprole

1. Anderson SD, Gums JG. Ceftobiprole: an extended-spectrum anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus cephalosporin. Ann Pharmacother 2008;42(6):806-16.
2 Barbour A et al. Ceftobiprole: a novel cephalosporin with activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Int J Antimicrob Agents 2009;34:1-7.

3. Davies TA et al. Activity of ceftobiprole against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting high-level resistance to ceftriaxone. Int J Antimicrob Agents 2012;39:534-38
4. Deresinski SC. The efficacy and safety of ceftobiprole in the treatment of complicated skin and skin structure infections: evidence from 2 clinical trials. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;61(1):103-09.
5. Macdonald A, Dow G. Ceftobiprole: First reported experience in osteomyelitis. Can J Infect Dis Med Microbiol 2010;21:138-40.
6. Mimica MJ. Ceftobiprole: uma nova cefalosporina com ação contra *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo 2011;56:107-11.
7. Noel GG. Clinical profile of ceftobiprole, a novel beta-lactam antibiotic. Clin Microbiol Infect 2007;13 (Suppl 2):25-29.
8. Soriano F. New antibiotics against gram-positive microorganisms: linezolid, tigecycline, daptomycin, dalbavancina, telavancin, ceftobiprole. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008(Suppl 2):13-20.
9. Widmer AF. Ceftobiprole: a new option for treatment of skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect DIs 2008;46(5):656-58.
10. Zhanell GG et al. Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. Am J Clin Dermatol 2008;9(4):245-54.

Ceftaroline

1. Fenoil A et al. In vitro activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4209-10.
2. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2010;51:1395-405.
3. Lodise TP, Low DE. Ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infections. Drugs 2012;72:1473-93.
4. Mushtaq S et al. In vitro activity of ceftaroline (PPI--0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. J Antimicrob Chemother 2007;60:300-311.
5. Saravolatz LD et al. Ceftaroline: A novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2011;52:1156-63.
6. Talbot GH, Thye D, Das A, Ge Y. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3612-16.
7. Zhanel GG et al. Ceftaroline. A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs 2009;69:809-31.

Carbapenemas e Monobactâmicos

CAPÍTULO 13

Antibióticos beta-lactâmicos do tipo peném (ou penema) caracterizam-se por apresentar um anel pentagonal não saturado, ligado ao anel beta-lactâmico. A diferenciação principal com as substâncias do tipo penam (ou penama), como, por exemplo, as penicilinas, reside no fato de estas conterem um anel pentagonal saturado ligado ao grupamento beta-lactâmico. De acordo com a presença de um átomo de enxofre, oxigênio ou carbono na posição 1 do anel pentagonal, as penemas são subdivididas nas famílias sulfopenemas (ou penemas propriamente ditas), oxapenemas e carbapenemas, sendo esta última a que apresenta atualmente maior importância clínica. Portanto, as carbapenemas constituem uma classe de antibióticos beta-lactâmicos com estrutura química bicíclica, na qual a estrutura ligada ao anel beta-lactâmico é formada por um anel pentagonal não saturado, que tem um átomo de carbono na posição 1 (anel carbapenema) (Ver Fig. 11.1, Capítulo 11). Outra diferença fundamental nesses novos antibióticos é a substituição da cadeia lateral acilamino, ligada ao carbono 6 do anel beta-lactâmico, presente nas penicilinas, por uma cadeia hidroxietila. As carbapenemas são caracterizadas por sua atividade antimicrobiana diferenciada sobre bacilos gram-negativos com selecionada resistência.

A procura por novos derivados beta-lactâmicos ativos sobre microrganismos resistentes conduziu à descoberta de uma outra classe de antibióticos beta-lactâmicos monocíclicos, constituídos somente pelo anel beta-lactâmico e nomeados monobactâmicos (Ver Fig. 11.1, Capítulo 11).

CARBAPENEMAS

Carbapenemas são antibióticos originariamente naturais, produzidos por diferentes espécies de *Streptomyces*. Na atualidade, substâncias dessa classe vêm sendo produzidas por via sintética, em laboratório. A presença do anel carbapenema dá a essas substâncias a propriedade de agir com elevada potência contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Ademais, a presença de uma cadeia hidroxietila em transconfiguração confere a essas drogas grande estabilidade na presença da maioria das beta-lactamases produzidas por microrganismos bacterianos.

A descoberta das primeiras carbapenemas remonta a 1972, quando Hata e col., da Universidade Kitasato, no Japão, em pesquisas destinadas à identificação de substâncias inibidoras de beta-lactamases, verificaram que culturas do *Streptomyces olivaceus, S. gedanensis* e de outros continham substâncias com essa propriedade. Em 1976, pesquisadores do Laboratório Merck Sharp & Dohme, e da Companhia Espanhola da Penicilina e Antibióticos, anunciaram a descoberta de um novo antibiótico, denominado tienamicina, obtido de culturas do *Streptomyces cattleya*. O isolamento do agente ativo mostrou-se inicialmente difícil, devido à sua instabilidade química; mas, em 1978, Albers-Schomberg e col. puderam estabelecer que a estrutura da tienamicina era a de uma carbapenema.

A tienamicina é o representante da classe das carbapenemas que apresentou propriedades antimicrobianas e inibidoras de beta-lactamases mais favoráveis para desenvolvimento em uso clínico.

Tienamicina. Imipeném. Imipeném/Cilastatina

Caracteres Gerais. Mecanismo de Ação

A tienamicina é um antibiótico beta-lactâmico da classe das carbapenemas produzida pelo *Streptomyces cattleya*. Apresenta amplo espectro de ação, sendo ativa contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, inclusive a *Pseudomonas aeruginosa,* o *Acinetobacter baumannii* e o *Bacteroides fragilis*. Além de seu espectro de ação amplo, apresenta, como vantagem, resistência à inativação por beta-lactamases, inclusive as beta-lactamases de espectro de ação ampliado (ESBL).

A tienamicina é um antibiótico muito instável quimicamente, tanto em soluções concentradas como no estado sólido, o que impede sua utilização clínica. A instabilidade se deve às reações químicas que ocorrem entre as próprias moléculas do antibiótico. Para evitar essa inativação, foram realizadas pesquisas, para estabilizar o antibiótico, e o derivado que mostrou melhor atividade foi a N-formimidoil-tienamicina, conhecida atualmente como imipeném.

O imipeném é um antibiótico beta-lactâmico sintético, derivado da tienamicina, que se mantém estável em soluções e em estado sólido. Exerce ação bactericida sobre as bactérias sensíveis, por inibir a síntese da parede celular dos germes em crescimento, provocando sua lise osmótica. Esse antibiótico se une a todas as proteínas ligadoras de penicilinas (PBP) presentes na parede bacteriana e, como resultado dessa ligação, as células bacterianas sensíveis sofrem rápida lise. O imipeném atravessa os envoltórios celulares bacterianos de maneira mais rápida que outros antibióticos beta-lactâmicos, sobretudo nas bactérias gram-negativas, graças a sua habilidade de passar pelos canais porínicos dessas bactérias. Sua ação supressora sobre as bactérias é mais duradoura, de tal maneira que, mesmo após a concentração da droga ter caído abaixo do nível inibitório, as bactérias que não foram mortas só voltam a se multiplicar após duas a quatro horas. Esse fenômeno chama-se efeito pós-antibiótico.

O imipeném sofre hidrólise enzimática por uma dipeptidase renal ao circular no organismo e sofrer filtração glomerular. Esta enzima, a deidropeptidase I, produzida no túbulo renal proximal, não tem ação sobre penicilinas e cefalosporinas, mas provoca a inativação do imipeném. Além disso, foi observado que a administração isolada do imipeném provoca nefrotoxicidade, com necrose do túbulo contornado proximal. Essa ação tóxica está relacionada à formação de metabólitos resultantes da hidrólise enzimática do imipeném pela deidropeptidase renal. Para superar o indesejável metabolismo renal do imipeném, estudos foram realizados para o descobrimento de inibidores da deidropeptidase I que pudessem ser administrados juntamente ao imipeném e não tivessem efeitos adversos sobre o organismo humano. Dentre as diversas substâncias estudadas, a cilastatina foi a que demonstrou melhor atividade inibitória da enzima e maior segurança de uso em seres humanos.

A cilastatina sódica tem estrutura química similar à do imipeném, e age como um inibidor competitivo seletivo e reversível da deidropeptidase I. Sua potência inibitória sobre essa enzima é 30.000 vezes maior que a afinidade do imipeném pela enzima. A droga não tem ação antimicrobiana, nem antagoniza ou sinergiza a ação do imipeném contra as bactérias. A combinação da cilastatina com o imipeném, na proporção de 1:1, resulta no bloqueio do metabolismo renal do antibiótico, o qual passa a atingir elevada concentração na urina. Além disso, a co-administração do imipeném com a cilastatina resulta na eliminação da nefrotoxicidade do antibiótico.

O imipeném tem a propriedade de induzir a produção de beta-lactamases cromossômicas em espécies de *Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Proteus, Pseudomonas* e outras bactérias. Essas enzimas não são inibidas pelo ácido clavulânico e outros inibidores de beta-lactamases e têm a propriedade de hidrolisar penicilinas e cefalosporinas, afetando pouco o próprio imipeném. Dessa maneira, as beta-lactamases induzidas pelo imipeném podem tornar os bacilos gram-negativos que as produziram resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos. A repercussão deste fato sobre a ampliação da resistência bacteriana é motivo de preocupação, tendo em vista o uso mais difundido do imipeném em ambiente hospitalar. Cada 500

mg da apresentação do imipeném contém cerca de 35 mg (1,5 mEq) de sódio.

Espectro de Ação

O imipeném é o antimicrobiano com o mais amplo espectro de ação, sendo capaz de agir contra os cocos e bacilos gram-positivos e gram-negativos, aeróbios e anaeróbios, de importância clínica. Dessa forma, é ativo contra estreptococos, pneumococos, estafilococos oxacilina-sensíveis, hemófilos, gonococo, meningococo, *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Morganella, Salmonella, Shigella* e outras enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias anaeróbias, incluindo o *B. fragilis*. Os enterococos são sensíveis, mas os *Enterococcus faecium* e o *E. faecalis* resistente à ampicilina são resistentes, também, ao imipeném.

O imipeném é resistente à degradação pela quase totalidade de beta-lactamases, tanto as de origem cromossômica como as de origem plasmidial. A droga mostra-se estável na presença de beta-lactamases produzidas por estafilococos, gonococos, hemófilos e bacilos gram-negativos entéricos que são resistentes às penicilinas e cefalosporinas. Em particular, o imipeném, como as carbapenemas em geral, não sofre inativação pelas beta-lactamases de espectro ampliado produzidas por bacilos gram-negativos, sobretudo *Klebsiella* e *E. coli*. Contudo, é inativado por metalo-beta-lactamases, as carbapenemases, enzimas de origem cromossômica encontradas na *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia*, *Aeromonas* e *Flavobacterium*. Ademais, novas beta-lactamases inativadoras das carbapenemas, seja de origem cromossômica ou plasmidial, vêm sendo descritas em *Klebsiella, E. coli, Pseudomonas Serratia, B. fragilis* e *Acinetobacter*, reduzindo a eficácia dessas drogas nas infecções causadas por estes microrganismos.

Em *Chlamydia, Mycoplasma* e *Mycobacterium*, é observada resistência intrínseca ao imipeném. Embora ativa *in vitro* contra *Campylobacter, Yersinia, Brucella* e *Nocardia*, essa ação é desprovida de importância clínica, devido à pequena penetração do antibiótico nas células humanas. O imipeném não tem atividade contra os estafilococos meticilinarresistentes.

Pode ser verificada resistência adquirida ao imipeném na *Pseudomonas aeruginosa*, estando relacionada principalmente a modificações no canal porínico D2, que permite a penetração do antibiótico na célula bacteriana. Resistência ao imipeném tem sido descrita em até 25% de *Pseudomonas aeruginosa* tratadas com o antibiótico isoladamente.

As carbapenemases são capazes de hidrolisar, também, as cefalosporinas da terceira e da quarta geração, e não são inibidas pelo ácido clavulânico ou o sulbactam. A resistência ao imipeném é cruzada com o meropeném.

Farmacocinética e Metabolismo

O imipeném não é absorvido por via oral devido à sua instabilidade no suco gástrico. Também a cilastatina não é absorvida por via oral. A associação do antibiótico com a cilastatina é indicada, principalmente, por via intravenosa, reservando-se a administração por via intramuscular para infecções de moderada gravidade. Tendo meia-vida de cerca de uma hora, o antibiótico mantém atividade terapêutica por quatro a seis horas. O imipeném liga-se pouco às proteínas séricas, entre 13% e 25%.

A associação do imipeném com cilastatina distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo concentrações terapêuticas nos pulmões, músculos, pele, vesícula biliar, rins, humor aquoso, secreção gastroduodenal, líquido peritoneal e secreção brônquica. Atravessa a barreira hematoencefálica em pacientes com meningoencefalites, alcançando concentração no liquor correspondente a cerca de 20% daquela presente no sangue. O imipeném atravessa a barreira placentária, dando concentração terapêutica no feto e no líquido amniótico. É pequena a passagem para o leite materno e não penetra em concentrações adequadas no interior de leucócitos. Quando administrado isoladamente, sofre metabolização pela deidropeptidase renal, que atinge até 75% da dose administrada. Os metabólitos formados não têm atividade antimicrobiana. Quando associado com a cilastatina, a metabolização é acentuadamente reduzida.

O imipeném/cilastatina é eliminado por via renal, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular, recuperando-se na urina

cerca de 70% da droga como antibiótico ativo e 25% a 30% como metabólitos. A associação da probenecida com o imipeném aumenta sua concentração sérica e prolonga o tempo de sua circulação. Em pacientes com insuficiência renal, a droga sofre acúmulo e sua meia-vida passa a ser de três horas em pacientes com anúria. Por isso, em pacientes com *clearance* da creatinina (CC) entre 20 e 50 ml/min, recomenda-se que o intervalo entre as doses seja de 6 a 12 horas e a dose máxima diária, de 1,5 g. Nos enfermos com insuficiência renal grave, com CC abaixo de 20 ml/min, recomenda-se o intervalo entre as doses de 12 horas e a dose diária máxima de 1 g. O imipeném e a cilastatina são removidos por hemodiálise, indicando-se uma dose adicional após o processo dialítico.

O imipeném/cilastatina é compatível com as soluções habitualmente utilizadas para infusão intravenosa. Não se conhecem interações químicas com outras drogas. Efeito sinérgico tem sido observado com a associação do imipeném aos aminoglicosídeos. Efeito antagônico pode ocorrer com o uso associado do imipeném com outros antibióticos beta-lactâmicos. É possível que o emprego do imipeném concomitantemente à teofilina tenha um efeito aditivo no desencadeamento de convulsões.

Indicações Clínicas e Doses

O imipeném/cilastatina tem sido utilizado com índices de cura superiores a 90% em pacientes com infecções respiratórias, urinárias, ginecológicas, osteoarticulares e intra-abdominais, compreendendo peritonites, colecistites, abscessos hepático, subfrênico, pancreático e perirretais, e sepse. Têm sido observados resultados favoráveis em pacientes com meningoencefalites bacterianas. Contudo, a principal indicação do imipeném/cilastatina são as infecções graves hospitalares por microrganismos com resistência selecionada a outros medicamentos. Dessa maneira, está recomendado no tratamento de infecções pós-operatórias graves, nas sepses hospitalares, nas infecções em pacientes com neoplasias e diabetes melito descompensado. O imipeném tem sido empregado, com bons resultados, em infecções graves de neonatos e lactentes, causadas por bacilos gram-negativos.

Habitualmente, em adultos, o imipeném/cilastatina é administrado por via IV, na dose de 500 mg, a cada seis horas, diluído em 50 a 100 ml de solução glicosada ou salina, em infusão, durante 20 a 30 minutos. Em casos de maior gravidade, a dose diária máxima recomendada é de 4 g. Em crianças, a dose é de 50 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 horas. As doses mencionadas referem-se ao componente imipeném da associação. A administração por via IM é uma alternativa para casos selecionados. No recém-nascido, na primeira semana de vida, e no prematuro, a dose recomendada é de 20 mg/kg a cada 12 horas.

Efeitos Adversos

A administração do imipeném/cilastatina, habitualmente, é bem tolerada, mas sua infusão intravenosa rápida pode causar náuseas e vômitos. Hipotensão, tonteiras, febre, diarreia e manifestações alérgicas são raras. Leucopenia, plaquetopenia e elevação de transaminases séricas também são raras. Convulsões foram observadas em 2% a 16% dos pacientes, em geral, com fatores predisponentes, sobretudo em pacientes com infecção grave com história de quadro convulsivo prévio, doenças neurológicas, anóxia e idosos.

Disponibilidade da Droga

O imipeném/cilastatina é comercializado no Brasil em apresentação genérica (Imipeném + cilastatina®), em frasco-ampola com 500 mg, para uso IV, e na especialidade farmacêutica de referência Tienam® (Merck Sharp Dohme), em frasco-ampola com 500 mg, para uso IM, e frasco para uso IV com 500 mg, bem como em medicamentos similares.

Meropeném

O meropeném é também da classe das carbapenemas, partilhando com o imipeném a atividade contra bacilos gram-negativos e anaeróbios. Entretanto, tem maior potência contra bacilos gram-negativos, inclusive a *Pseudomonas aeruginosa*. As duas carbapenemas apresentam atividade semelhante contra anaeróbios. O meropeném é ativo contra

Listeria monocytogenes, podendo ser útil nas meningoencefalites por esta bactéria. Diferentemente do imipeném, tem excelente estabilidade ante a ação de deidropeptidases renais, dispensando a coadministração de inibidores dessa enzima.

Existe resistência cruzada entre o imipeném e o meropeném. Da mesma maneira que o imipeném, o meropeném não age contra a *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium*, estafilococos resistentes à oxacilina e outros microrganismos relacionados na resistência ao imipeném. Este antibiótico tem ação sinérgica com a gentamicina contra a *P. aeruginosa*. Da mesma maneira que o imipeném, o meropeném é um indutor de beta-lactamases de origem cromossômica em algumas bactérias, mas sua atividade antibacteriana não é afetada pelas enzimas produzidas pelos microrganismos desreprimidos.

A absorção do meropeném só ocorre por via parenteral. Sua meia-vida sérica é de 1,1 hora. Distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica em pacientes com meningites. Atinge níveis no liquor correspondentes a 15% a 20%, em média, dos presentes no sangue. É metabolizado, em 30%, a um metabólito inativo. A droga é eliminada pela urina, ocorrendo a eliminação de 70% da dose nas primeiras quatro horas, por filtração glomerular e excreção tubular. Em pacientes com insuficiência renal, este antibiótico e seu metabólito sofrem acúmulo, recomendando-se que em casos de insuficiência renal discreta a dose seja de 500 a 1000 mg a cada 12 horas; nos pacientes com insuficiência moderada, a dose seja de 250 a 500 mg a cada 12 horas; nos enfermos com insuficiência renal grave, a dose seja de 250 a 500 mg a cada 24 horas.

O meropeném tem sido indicado como monoterapia no tratamento de sepses e de infecções respiratórias, urinárias, ginecológicas e intra-abdominais graves, adquiridas em hospital ou em pacientes imunocomprometidos, apresentando resultados favoráveis em mais de 80% dos casos. Já foi utilizado também com bons resultados na terapêutica de meningites causadas por meningococos, pneumococos e hemófilo. A droga é, usualmente, recomendada em adultos na dose de 500 mg a 1 g, por via IV, a cada 8 horas, por injeção lenta, em cinco minutos, ou diluída gota a gota, durante 30 minutos. Doses de até 6 g/dia podem ser administradas em casos de maior gravidade. Crianças recebem a dose de 10 a 20 mg/kg, a cada oito horas, recomendando-se 40 mg/kg por dose nos casos de meningite. Em infecções de menor gravidade, o meropeném pode ser administrado por via IM, utilizando-se a formulação própria para esta via, na dose de 500 mg, a cada 8 ou 12 horas, em adultos.

A administração do meropeném é bem tolerada por via IV. Raramente a droga é causa de diarreia, náuseas, vômitos, leucopenia, trombocitopenia, elevação de transaminases séricas, eosinofilia e reações alérgicas. O meropeném tem menor potencial para causar convulsões do que o imipeném, embora Hoffman e col. refiram risco similar de convulsões com a administração desses fármacos. Por tal motivo, é mais adequado para o tratamento de infecções do sistema nervoso central ou em pacientes que tenham predisposição a convulsões.

O meropeném é comercializado em apresentação genérica (Meropeném®), na forma de frasco-ampola de 500 mg, no medicamento de referência Meronem® (Astra Zeneca) e em medicamentos similares, em frascos-ampola com 500 mg e 1g para uso IV.

Ertapeném

O ertapeném é uma nova carbapenema que apresenta propriedades antimicrobianas similares às do imipeném, mostrando potência antimicrobiana contra bactérias gram-positivas, hemófilos e enterobactérias, incluindo estirpes de bacilos gram-negativos produtoras de beta-lactamase de espectro estendido. É bastante ativa contra anaeróbios, incluindo o *B. fragilis*. Contudo, não apresenta boa atividade contra *P. aeruginosa*. É inativada por beta-lactamases do tipo carbapenemases, produzidas por *Klebsiella* e outros gram-negativos que inativam outras carbapenemas. Como outras carbapenemas, o ertapeném não tem boa atividade contra enterococos, nem contra os estafilococos resistentes à oxacilina. A droga tem por vantagem a meia-vida sérica prolongada, de 3 a 5 horas, mantendo longa ação, com sua administração em dose única diária por via paren-

teral. Liga-se às proteínas séricas em cerca de 95%, e tem ampla distribuição pelos líquidos e tecidos orgânicos. É eliminado parcialmente por via renal (76%) e por via biliar. Não sofre inativação por peptidases renais, podendo ser empregada sem a adição de cilastatina.

Essa nova carbapenema tem indicação no tratamento de infecções graves, causadas por microrganismos gram-negativos, adquiridas na comunidade, e de infecções mistas causadas por gram-negativos e anaeróbios. Dessa maneira, é indicada no tratamento de pielonefrites e infecções urinárias comunitárias complicadas, e em infecções respiratórias causadas por hemófilos e gram-negativos. É particularmente indicada como monoterapia no tratamento do pé diabético e nas infecções intra-abdominais cirúrgicas moderadas, como apendicite supurada, peritonite por perfuração de vísceras, abscesso intra-abominais, considerando-se sua atividade contra enterobactérias e anaeróbios. Nas infecções hospitalares, nas quais existe a possibilidade de participação da *P. aeruginosa*, o ertapeném não está indicado.

É administrado por via IV, em dose única diária de 1 g, em adultos. Sua segurança ainda não está estabelecida em crianças e em gestantes. O ertapeném é segregado no leite, não sendo recomendável manter a amamentação materna durante o tratamento com a droga.

O ertapeném é comercializado no Brasil na especialidade farmacêutica Invanz® (Merck Sharp Dohme), apresentado em frasco-ampola com 1 g.

Doripeném

O doripeném é um novo antibiótico carbapenêmico, sintético, com atividade antimicrobiana similar à do imipeném e à do meropeném. Compartilha com as carbapenemas prévias o mesmo espectro de ação e igual resistência à inativação por beta-lactamases produzidas por bacilos gram-negativos. Não tem atividade contra *Enterococcus faecium*, nem sobre *Staphylococcus* resistentes à meticilina, nem sobre *Stenotrophomonas maltophilia*. *In vitro* revela atividade contra cerca de 29% de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a outros carbapenêmicos, mas não é conhecida a significância clínica dessa diferença.

Essa nova carbapenema mostra perfil farmacocinético e farmacodinâmico similar ao dos demais carbapenemas. É administrada por via IV e eliminada por via renal, em parte metabolizada. Difunde-se bem pelos líquidos e tecidos orgânicos.

Estudos clínicos preliminares com o doripeném revelam resposta clínica similar à obtida com o emprego de piperacilina com tazobactam ou com meropeném em pneumonias hospitalares, pielonefrites e infecções intra-abdominais. É recomendado seu emprego na dose de 500 mg, de 8/8 horas, por via IV.

O doripeném não está disponível no Brasil, encontrando-se em licenciamento em outros países.

Biapeném, Panipeném, Tomopeném

Esses três novos representantes da classe das carbapenemas apresentam atividade antimicrobiana similar à do imipeném e à do meropeném, inclusive com atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias anaeróbias. São administrados por via intravenosa e apresentam farmacocinética comparável à dos demais carbapenêmicos. Biapeném e tomopeném não sofrem ação de peptidases renais, eliminando-se pelo rim sob forma natural. Ao contrário, o panipeném é inativado por enzimas renais e deve ter acoplado à sua apresentação farmacêutica uma substância inibidora das enzimas, o betamiprom. Essa substância neutraliza a ação das peptidases renais e inibe o transporte do panipeném para o cortéx renal, reduzindo sua nefrotoxicidade.

O tomopeném encontra-se em estudos clínicos, mas o biapeném e o panipeném já foram licenciados para o tratamento de infecções graves, sobretudo as causadas por bacilos gram-negativos com selecionada resistência. Mostram-se, também, ativos contra pneumococos resistentes às penicilinas. O biapeném é administrado em doses fracionadas a cada 12 horas e o panipém/betamiprom a cada 8 horas. Esses fármacos são disponíveis no Japão e outros países asiáticos.

MONOBACTÂMICOS

Em 1975, pesquisadores japoneses descobriram que bactérias da espécie *Nocardia uniformis* produziam antibióticos beta-lactâmicos formados por uma estrutura monocíclica. Esses antibióticos foram nomeados nocardicinas e caracterizam-se por apresentarem o anel beta-lactâmico sem estar ligado a outro grupamento cíclico, como ocorre nos demais antibióticos beta-lactâmicos. As nocardicinas constituem, assim, os primeiros representantes de uma nova classe de antibióticos beta-lactâmicos monocíclicos denominados monobactâmicos.

As nocardicinas não apresentaram importância prática devido a sua pequena potência antimicrobiana. Porém, após o seu isolamento, foram estabelecidas linhas de pesquisa destinadas à obtenção de novos antibióticos monobactâmicos, do que resultou a descoberta do aztreonam e, outros antibióticos desta classe, dos quais somente o aztreonam é utilizado na prática médica.

Aztreonam

Caracteres Gerais. Mecanismo e Espectro de Ação

O aztreonam é um antibiótico monobactâmico sintético, produzido em 1981, com especificidade de ação contra bactérias gram-negativas e estabilidade ante as ß-lactamases produzidas por estes microrganismos. Constitui o primeiro antibiótico monobactâmico liberado para uso clínico. Não tem ação contra bactérias gram-positivas, nem sobre os anaeróbios. Sua alta resistência à inativação por beta-lactamases, tanto as de origem plasmidial como de origem cromossômica, torna esse antibiótico ativo até mesmo contra microrganismos gram-negativos resistentes às cefalosporinas da terceira geração. No entanto, é inativado por beta-lactamases de espectro estendido produzias por *Klebsiella* e outras bactérias gram-negativas.

As enterobactérias comunitárias são habitualmente sensíveis ao aztreonam em baixas concentrações, incluindo *E. coli, Klebsiella, Proteus, Morganella, Salmonella, Providencia*. O *Haemophilus influenzae* e o gonococo, produtores ou não de beta-lactamases, e o meningococo, são também sensíveis a baixas concentrações do antibiótico. A atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* exige concentrações mais elevadas, mas cerca de 90% das cepas desse microrganismo são inibidas, inclusive cepas de pseudomonas resistentes aos aminoglicosídeos. A droga não age contra legionelas, clamídias e micoplasmas, e é pequena sua ação contra *Enterobacter*. Na atualidade, bacilos gram-negativos de origem hospitalar podem apresentar resistência ao aztreonam.

O aztreonam não tem atividade indutora da produção de beta-lactamases pelas bactérias gram-negativas. É um antibiótico bactericida e, como outros antibióticos beta-lactâmicos, seu mecanismo de ação consiste em interferir na síntese da parede celular e causar a lise bacteriana, ao ligar-se a proteínas ligadoras de penicilinas. A elevada atividade deste antibiótico contra os germes gram-negativos deve-se à sua alta afinidade pelas PBP_3 desses microrganismos; a pequena atividade contra os germes gram-positivos e anaeróbios resulta da fraca interação desta droga com as PBP_3 dessas bactérias.

Como ocorre com a maioria dos antibióticos beta-lactâmicos, a concentração bactericida do aztreonam é próxima da concentração inibitória (bacteriostática).

Farmacocinética e Metabolismo

O aztreonam não é absorvido por via oral, e é administrado por vias IM e IV, esta última sendo a via preferencial de administração. Difunde-se pelo espaço extracelular, atingindo concentração terapêutica nos pulmões, rins, fígado, próstata, ovário, útero, ossos, coração, intestino, pele, bile, saliva, humor aquoso, líquidos peritoneal, pericárdico, pleural e sinovial. É pequena a concentração na secreção brônquica, mas em geral é suficiente para agir contra os patógenos sensíveis. Atravessa a barreira placentária, atingindo concentração terapêutica no feto e no líquido amniótico após a administração de uma dose de 1 g. A droga aparece no leite materno em pequena quantidade (1% da concentração sérica). Sua ligação às proteínas séricas é de 56%. Atravessa a

barreira hematoencefálica tanto em pacientes com meninges sãs como naqueles com meninges inflamadas, atingindo concentrações inibitórias para a maioria dos bacilos gram-negativos, podendo inclusive atingir a *Pseudomonas aeruginosa*.

A meia-vida sanguínea do aztreonam é de 1,7 a 2 horas, o que permite sua administração em intervalos de 8 horas. Para as infecções causadas por microrganismos muito sensíveis, especialmente nas infecções urinárias, o intervalo entre as doses pode ser de 12 horas. O aztreonam é muito pouco metabolizado, eliminando-se, na maior parte pelo rim, como droga ativa. Nos pacientes com insuficiência renal grave, com *clearance* da creatinina (CC) inferior a 10 ml/min, a dose do aztreonam deve ser reduzida a 25% da normal. Nos enfermos com insuficiência renal moderada, com CC entre 10 e 30 ml/min, a dose deve ser reduzida para a metade; nos pacientes com insuficiência renal discreta, a dose deve ser de 75% da normal. O aztreonam é retirado por hemodiálise em 50%, indicando-se uma dose correspondente a 1/8 da dose inicial após sua realização. A retirada da droga pela diálise peritoneal é insignificante (cerca de 10%).

Indicações Clínicas e Doses

O aztreonam tem indicação em infecções causadas por bacilos gram-negativos, especialmente as determinadas por germes comunitários. Tem sido utilizado com elevados índices de cura em infecções urinárias, pulmonares e ginecológicas, em sepses e em infecções osteoarticulares causadas por patógenos sensíveis. É particularmente indicado nas infecções intra-abdominais cirúrgicas, incluindo peritonites, abscessos hepático, subfrênico, intra-abdominais e de parede, em pelviperitonites e apendicites. Nessa circunstância, deve ser associado a antimicrobianos ativos contra *Bacteroides fragilis* e outros anaeróbios (clindamicina, metronidazol, cloranfenicol). Constitui uma nova alternativa para o tratamento de meningoencefalites determinadas por microrganismos gram-negativos, incluindo o meningococo, hemófilo e enterobactérias. Já foi utilizado com bons resultados em alguns casos de meningite por *Pseudomonas aeruginosa*. O aztreonam pode ser eficaz em infecções causadas a bactérias gram-negativas hospitalares, na dependência da sensibilidade do agente.

Na maioria das infecções sistêmicas, o aztreonam é administrado em adultos em dose de 1 g, a cada 8 ou 12 horas, preferencialmente por via IV. Nas infecções urinárias, a dose de 500 mg, de 12/12 horas é, geralmente, adequada. Nas infecções sistêmicas de maior gravidade, especialmente nas causadas pela *Pseudomonas aeruginosa*, a dose recomendada é de 2 g a cada 6 ou 8 horas. Nas meningoencefalites por bacilos gram-negativos, a dose apropriada é de 2 g, de 6/6 horas, correspondendo à dose diária máxima recomendada. Em crianças, o aztreonam é utilizado na dose de 30 mg/kg por dose, repetida a cada 6, 8 ou 12 horas. Em infecções de maior gravidade, tais como as sepses e infecções pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa*, e em meningoencefalites da criança, a dose recomendada é de 50 mg/kg/dose, repetida a cada seis horas. Nos recém-nascidos até sete dias de idade, a dose apropriada é de 30 mg/kg, repetida a cada 12 horas; de sete a 28 dias, esta dose é administrada a cada oito horas; em crianças maiores, a dose é repetida de 6/6 ou 8/8 horas.

Efeitos Adversos

O aztreonam é uma droga bem tolerada por via IV. É relatada a ocorrência de flebite em cerca de 2% dos pacientes, geralmente após uma semana de uso. Dor e edema podem ocorrer no local da injeção IM. Erupção maculopapular tem sido observada em 1% dos enfermos tratados; outras manifestações de hipersensibilidade, como febre, prurido, eosinofilia e púrpura, são raras. Não tem sido observada hipersensibilidade cruzada entre o aztreonam e as penicilinas e cefalosporinas. Dessa maneira, a droga pode ser utilizada, com os devidos cuidados, em pacientes alérgicos a penicilinas e cefalosporinas.

Outros efeitos adversos são raros com o aztreonam: diarreia, náuseas, vômitos, icterícia, alteração do paladar, plaquetopenia, leucopenia, elevação de transaminases séricas e alteração da atividade de protrombina e da fosfatase alcalina. Superinfecções podem ocorrer, como acontece com o uso de antibióticos em geral.

O aztreonam atravessa a placenta, mas estudos em animais não mostraram alterações teratogênicas ou toxicidade fetal. Contudo, não existem estudos controlados do uso do aztreonam em gestantes, e seu uso durante a gravidez só é justificado em situações de indicação absoluta.

Disponibilidade da Droga

O aztreonam é comercializado na especialidade farmacêutica de referência Azactam® (Bristol-Myers Squibb), apresentado em frascos-ampola com 500 mg e 1 g.

BIBLIOGRAFIA

Carbapenemas em Geral

1. Birnbaum J et al. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Am J Med 1985;8(Suppl 6A):3-21.
2. Bryskier A. Classification des beta-lactamines. Pathol Biol (Paris) 1984;32:658-67.
3. Commetta A et al. Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of the carbapenems. Pediatr Infect Dis J 1996;15:744-48.
4. Drusano GL (ed). The emerging role of carbapenems in the empirical treatment of infections. Curr Opin Infect Dis 1994;7(Suppl 1):S1-46 (coleção de trabalhos).
5. Garcia-de-Lomas J et al. Outer membrane proteins and susceptibility to carbapenems. Rev Espan Quimioter 1992;5(Suppl 4):11-15.
6. Hoffman J et al. Safety of imipenem/cilastatin in neurocritical care patients. Neurocrit Care 2009;10: 403-7.
7. Livermore DM. Carbapenemases. J Antimicrob Chemother 1992;29:609-13.
8. Moellering RC Jr et al. The carbapenems: new broad spectrum ß-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1989;24(Suppl A):1-7.
9. Remington JS (ed.). Carbapenems: a new class of antibiotics. Am J Med 1985;78(Suppl 6A):1-103 (coleção de trabalhos).

Imipeném

1. Albers-Schonberg G et al. Structure and absolute configuration of thienamycin. J Am Chem Soc 1978;100:6491-99.
2. Barza M. Imipenem: first of a new class of beta-lactam antibiotics. Ann Intern Med 1985;103:552-60.
3. Bint AJ et al (ed.). Imipenem – assessing its clinical role. J Antimicrob Chemother 1986;18(Suppl E):1-214 (coleção de trabalhos).
4. Calandra GB et al. Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with imipenem/cilastatin. Am J Med 1985;78(Suppl 6 A):73-78.
5. Heikkila A et al. Pharmacokinetics and transplacental pasagem of imipenem during pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2652-55.
6. Jacobs RF et al. Cerebrospinal fluid penetration of imipenem and cilastatin in children with central nervous system infections. Antimicrob Agents Chemother 1986;29:670-74.
7. Lipman B, Neu HC. Imipenem. Med Clin North Am 1988;72:567-79.
8. Nalin DR, Jacobsen CA. Imipenem/cilastatin in therapy for serious infections in neonates and infants. Scand J Infect Dis 1987;(Suppl 52):46-55
9. Norrby SR (ed.). Imipenem-cilastatin: monotherapy of hospital infections. Scand J Infect Dis 1987;(Suppl 52):5-78 (coleção de trabalhos).
10. Zajac BA e col. Safety and efficacy of high-dose treatment with imipenem-cilastatin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1985;27:745-48.

Meropeném

1. Brismar B e col. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. J Antimicrob Chemoth 1995;35:139-48.
2. Chanal C et al. Comparative in vitro activity of meropenem against clinical isolates including enterobacteriaceae with expanded-spectrum β-lactamases. J Antimicrob Chemother 1989;24(Suppl A):133-41.
3. Christensson BA et al. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1532-37.
4. Cometta A et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1108-15.
5. Davey P et al. (ed.). Meropenem (SM 7338) – a new carbapenem. J Antimicrob Chemother 1989; 24(Suppl A):1-320. (coleção de trabalhos).
6. Edwards JR. Meropenem: a microbiological review. J Antimicrob Chemother 1995;36(Suppl A):1-17.
7. Klugman KP, Dagan R. Carbapenem treatment of meningitis. Scand J Infect Dis 1995;(Suppl 96):45-48.
8. Norby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. Scand J Infect Dis 1999;31:3-10.
9. Weston VC et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in a penicillin-allergic paediatric renal transplant patient. J Infect 1998;37:77-78.
10. Wiseman LR et al. Meropenem: a review. Drugs 1995;50:73-101.

Ertapeném

1. Cunha BA. Ertapenem. A review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. Drugs Today (Barc) 2002;38:195-213.

2. Goldstein EJ et al. Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2389-94.
3. Goldstein EJ, Snydman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. J Antimicrob Chemother 2004;53 (Suppl 2): 29-36.
4. Keating GM et al. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 2005;65: 2151-78.
5. Lipsky BA et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. Lancet 2005;366:1695-703.
6. Marchese A et al. In vitro activity of ertapenem against selected respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 2004;54:944-51.
7. Ortiz-Ruiz G et al. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. J Antimicrob Chemother 2004;53 (Suppl 2):59-66.
8. Zhanel GG et al. Ertapenem: review of a new carbapenem. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:23-39.

Biapeném, Panipeném, Tomopeném

1. Goa KL, Noble S. Panipenem/betamipron. Drugs 2003;63:913-25.
2. Karino F et al. Evaluation of the efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics. Infect Chemother 2013;19:98-102.
3. Koga T et al. Potent in vitro activity of tomopenem (CS-023) against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2849-54.
4. Kwon KT et al. Panipenem versus cefepime as empirical monotherapy in adult cancer patients with febrile neutropenia. JPN J Clin Oncol 2008;38:49-55.
5. Morinaga Y et al. In vivo efficacy and pharmacokinetics of tomopenem (CS-023), a novel carbapenem, against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine chronic respiratory tract infection model. J Antimicrob Chemother 2008;62:1326-31.
6. Perry CM, Ibbotson T. Biapenem. Drugs 2002;62(15): 2221-34.
7. Suzuki H et al. A retrospective cohort study of panipenem/betamipron for adult pneumococcal bacteremia at three teaching hospitals in Japan. J Infect Chemother 2013;19:607-14.
8. Wang X et al. Biapenem versus meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. Indian J Med Res 2013; 138:995-1002.

Doripeném

1. Chahine EB et al. Doripenem: a new carbapenem antibiotic. Am J Health Syst Pharm 2010;67: 2015-24.
2. Greer ND. Doripenem (Doribax): the newest addition to the carbapenems. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2008;21(3):337-41.
3. Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 2008;68:2021-57.
4. Lucasti C et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. Clin Ther 2008;30(5):868-83.
5. Mathews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. Clin Ther. 2009;31:42-63.
6. Réa-Neto A. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. Curr Med Res Opin 2008;24(7):2113-26
7. Valenza G et al. Comparative Activity of Carbapenem Testing (COMPACT) study in Germany. Int J Antimicrob Agents 2012;39:255-58 .

Aztreonam

1. Bosso JA, Black PG. The use of aztreonam in pediatric patients: a review. Pharmacother 1991;11:20-25.
2. Brewer NS, Hellinger WC. The monobactams. Mayo Clin Proc 1991;66:1152-57.
3. Chartrand SA. Safety and toxicity profile of aztreonam. Pediatr Infect Dis J 1989;8:120-23.
4. Deforges L et al. Activité in vitro de l'azthréonam sur les bacille gram-negatifs hospitalaires. Pathol Biol (Paris) 1983;31:488-91.
5. De Maria Jr. A e col. Randomized clinical trial of aztreonam in the treatment of serious infections caused by gram-negative bacilli. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1137-43.
6. Duma RJ. Aztreonam, the first monobactam. Ann Intern Med 1987;106:766-67.
7. Georgopapadakou NH et al. Mode of action of azthreonam. Antimicrob Agents Chemother 1982;21:960-56.
8. Lentnek AL, Williams RR. Aztreonam in the treatment of gram-negative bacterial meningitis. Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 7):S586-90.
9. Neu HC (ed.). Aztreonam: a monocyclic beta-lactam antibiotic. Am J Med 1985;78(Suppl 2A):2-76 (coleção de trabalhos).
10. Rubinstein E, Isturiz R. Aztreonam: the expanding clinical profile. Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 7):S581-654 (coleção de trabalhos).
11. Wise R et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of azthreonam. Antimicrob Agents Chemother 1982;22(6):969-71.

Aminoglicosídeos

CAPÍTULO 14

Os aminoglicosídeos constituem uma classe de antibióticos com constituição química complexa, formados por açúcares e grupamentos amina, e que apresentam em sua estrutura molecular um grupamento químico denominado aminociclitol. Por esse motivo, são também, chamados aminociclitóis. Mostram-se ativos principalmente contra os bacilos gram-negativos, têm ação bactericida sobre os microrganismos sensíveis, não são absorvíveis por via oral e são fármacos com toxicidade para os rins e o sistema nervoso periférico. O primeiro representante dessa classe de antibióticos foi a estreptomicina, descoberta por Sacks e Waksman e colaboradores em 1944, cujo isolamento a partir de um actinomiceto, o Streptomyces griseus, inaugurou a importância desse tipo de microrganismo na produção de antibióticos. A estreptomicina foi o segundo antibiótico com ação sistêmica a ser descoberto, e que iniciou o tratamento quimioterápico da tuberculose. Em seguida à estreptomicina, foram descobertos outros antibióticos naturais com propriedades semelhantes, tais como a neomicina e a tobramicina, também isolados de culturas de bactérias do gênero *Streptomyces*, e a gentamicina, isolada de culturas de um fungo do gênero *Micromonospora*. Mais recentemente, antibióticos aminoglicosídeos vêm sendo obtidos por modificações em laboratório de antibióticos naturais, constituindo os aminoglicosídeos semissintéticos, representados pela amicacina.

Na Tabela 14.1 apresentamos os aminoglicosídeos disponíveis no Brasil, diferenciados naqueles que são administrados por via parenteral com ação sistêmica e os que são administrados somente por via oral ou tópica, devido à sua maior toxicidade. A espectinomicina é o único antibiótico dessa classe que não tem uma estrutura aminoglicosídica, mas é estudada nesta classe por ter uma molécula aminociclitol, presente também nos demais componentes da classe.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos são substâncias solúveis em água, estáveis em pH 6 a 8, e com estrutura polar de cátions, o que impede sua absorção por via oral e dificulta sua penetração no espaço intracelular ou através da barreira hematoencefálica. Sua atividade antimicrobiana é influenciada, profundamente, pelas condições de pH e aerobiose do meio, exercendo sua ação principalmente em meio aeróbio e em pH alcalino. A estreptomicina, por exemplo, é 500 vezes mais ativa em pH 8,5 do que em pH 5,5. Por tal motivo, a ação das drogas diminui em presença de pus, que é um meio ácido. Da mesma maneira, a presença de oxigênio é fundamental para o transporte ativo dessas drogas nas células microbianas, o que explica sua inatividade contra os microrganismos anaeróbios ou a redução de sua eficácia contra as bactérias aeróbias facultativas quando situadas em condições de anaerobiose, tais como as coleções purulentas.

Espectro de Ação

- Os aminoglicosídeos são ativos principalmente contra as bactérias gram-negativas

Tabela 14.1
Antibióticos Aminoglicosídeos em Uso no Brasil

AMINOGLICOSÍDEOS SISTÊMICOS
Estreptomicina
Gentamicina
Tobramicina
Netilmicina
Amicacina
AMINOGLICOSÍDEOS TÓPICOS
Neomicina
Aminosidina (Paromomicina)
Framicetina (Soframicina)

aeróbias da família das enterobactérias. Dessa maneira, são especialmente úteis no tratamento de infecções causadas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella, Serratia*, *Citrobacter* e *Providencia*. A sensibilidade dessas bactérias é, entretanto, variável de acordo com a origem hospitalar ou comunitária do microrganismo. Pode, também, variar com o tipo de aminoglicosídeo. Embora frequentemente exista resistência cruzada entre os componentes da classe, é possível haver diferenciação na sensibilidade em relação à amicacina e aos demais aminoglicosídeos. Além das enterobactérias, os aminoglicosídeos são bastante ativos contra *Brucella, Yersinia pestis, Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis.*

- Com exceção da estreptomicina e da espectinomicina, os aminoglicosídeos de ação sistêmica disponíveis no Brasil mostram-se ativos contra a *Pseudomonas aeruginosa*. Outros bacilos gram-negativos não fermentadores, como *Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, Sthenotrophomonas maltophilia* e *Chryseobacterium (Flavobacterium)*, mostram-se, com frequência, resistentes aos aminoglicosídeos.
- Contra os bacilos gram-negativos sensíveis, a gentamicina é o aminoglicosídeo mais ativo, tendo maior potência antimicrobiana. A espectinomicina em geral não mostra atividade adequada contra os bacilos gram-negativos, mas tem boa atividade contra o gonococo. Por outro lado, a amicacina é o que, em geral, mantém maior eficácia frente aos microrganismos resistentes.
- Aminoglicosídeos não são isoladamente efetivos no combate aos estreptococos e enterococos; entretanto, apresentam sinergismo de ação com as penicilinas contra os estreptococos do grupo viridans e contra os enterococos. Nas infecções sistêmicas graves por esses microrganismos, a associação da penicilina G ou ampicilina com gentamicina (ou outro aminoglicosídeo sistêmico) situa-se como terapêutica de primeira escolha.
- Com exceção da estreptomicina, os aminoglicosídeos são ativos contra *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*. Contudo, sua ação é mais lenta que a dos beta-lactâmicos, não agem nos microrganismos localizados no interior de células e sua toxicidade impede seu uso prolongado, em geral necessário nas infecções sistêmicas graves por esses patógenos. Dessa forma, não são drogas eletivas no tratamento de infecções por estafilococos, ficando sua utilidade terapêutica nessas infecções limitada a associações sinérgicas com os antibióticos beta-lactâmicos e com os glicopeptídeos, por curto período de tempo.
- Em concentrações elevadas, os aminoglicosídeos, com exceção da estreptomicina, são ativos contra a *Neisseria gonorrhoeae*. A espectinomicina já foi utilizada como alternativa terapêutica em pacientes alérgicos ao beta-lactâmicos, mas esse antibiótico não é mais disponível no Brasil, nem nos EUA. Com o aumento da resistência do gonococo aos antimicrobianos, inclusive à ceftriaxona, a gentamicina ressurge como excelente alternativa, com índice de cura superior a 90% na uretrite, retite, cervicite e orofaríngite gonocócica.
- Devido à sua toxicidade elevada quando administradas por via parenteral, a neomicina, a soframicina e a paromomicina

(aminosidina) são empregadas somente em uso tópico para infecções da pele ou mucosas, ou da luz intestinal. A aminosidina tem atividade contra protozoários e já foi utilizada em infecções por ameba, giárdia, criptosporidium por via oral. Por via parenteral, mostra atividade contra leishmânias (*L. donovani*, *L. chagasi* e *L. braziliensis*, *L. tropica*); eventualmente, pode ser uma alternativa terapêutica nas leishmanioses.

- Os aminoglicosídeos não são eficazes nas infecções causadas por *Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Mycoplasma, Chlamydia, Bordetella pertussis* e *Shigella*, apesar de exibirem moderada atividade *in vitro* contra esses microrganismos. Devido a sua pequena penetração no interior de células de mamíferos, esses antibióticos também falham na terapêutica da febre tifoide, apesar de sua atividade *in vitro* contra as *Salmonella typhi* e *S. paratyphi.*
- Os aminoglicosídeos não agem contra clostrídios, fusobactérias, bacteroides e outras bactérias anaeróbias estritas. Também não agem contra espiroquetas (treponemas, leptospiras), listéria e bacilo diftérico e outras corinebactérias.
- A ação contra o *Mycobacterium tuberculosis* é observada com a estreptomicina, a aminosidina e a amicacina, a primeira apresentando maior atividade contra este patógeno. A gentamicina e a tobramicina só atuam sobre o bacilo de Koch em concentrações elevadas, não obtidas com seu uso clínico. Algumas cepas de micobactérias atípicas mostram-se sensíveis à amicacina, podendo esse antibiótico ser incluído no tratamento de infecções pelo *Mycobacterium avium-intracellulare*. A amicacina também é ativa contra *Nocardia*, mas os demais aminoglicosídeos não agem contra esse microrganismo.

Mecanismo de Ação

Todos os aminoglicosídeos agem pelo mesmo mecanismo de ação. São antibióticos primariamente bactericidas por causarem a formação de proteínas erradas, ao se ligarem ao ribossomo bacteriano. Podem, também, agir como drogas bacteriostáticas, ao inibirem a síntese de proteínas. A penetração desses antibióticos no interior da célula bacteriana é, portanto, necessária e crucial para que ocorra sua ação, sendo essa etapa do processo dependente de energia e oxigênio.

Após ligarem-se à superfície da célula bacteriana, a passagem desses antibióticos para o meio intracelular se dá por meio de um mecanismo ativo de transporte, associado com a diferença de potencial elétrico existente entre os meios exterior e interno da célula. Os aminoglicosídeos têm carga elétrica positiva e são transportados para o meio intracelular, que tem carga elétrica negativa, pela diferença de potencial entre as duas faces da membrana celular. O transporte ativo dessas drogas é dependente de energia, a qual é derivada da passagem de elétrons resultantes da fosforilação oxidativa, envolvendo o ATP e oxigênio, ou, alternativamente, nitratos, como um terminal receptor. O fato de a penetração desses antibióticos ser dependente de oxigênio explica a diminuição da atividade dessas drogas em meio de anaerobiose e a resistência natural dos microrganismos anaeróbios, que não dispõem desse sistema de transporte.

Uma vez no interior da célula, os aminoglicosídeos ligam-se irreversivelmente à subunidade 30 S do ribossomo, deformando e alterando o funcionamento dessa organela, que passa a unir os aminoácidos que irão formar as proteínas de maneira errada à codificada no ARN mensageiro. Com isso, formam-se proteínas anormais que, ao participarem de estruturas essenciais da célula, farão com que essas estruturas sejam defeituosas e sofram alterações lesivas à sobrevivência do germe. Principalmente a formação de proteínas erradas altera o funcionamento da membrana celular e provoca a saída de sódio, potássio, aminoácidos e outros constituintes essenciais da célula, resultando na morte do microrganismo.

Além dessa ação, que explica o efeito bactericida dessas drogas, os aminoglicosídeos podem inibir a síntese das proteínas por interagirem com um ou mais pontos (proteínas) de ligação do ribossomo, interferindo na ligação do ARN mensageiro com o ribossomo,

impedindo a união dos aminoácidos para formar a proteína codificada. Essa ação bacteriostática é mais observada com a estreptomicina, enquanto a produção de proteínas erradas é mais proeminente com os demais antibióticos do grupo. Na prática, em regra, não existe diferença apreciável entre as concentrações bactericidas e bacteriostáticas dos aminoglicosídeos.

A penetração dos aminoglicosídeos na célula bacteriana é facilitada pela ação de inibidores da síntese da parede celular, como os antibióticos beta-lactâmicos e os glicopeptídeos. Isto explica o sinergismo de ação entre essas drogas, observado em seu uso combinado contra o enterococo, o estafilococo e a *P. aeruginosa*.

A rapidez de ação antibacteriana dos aminoglicosídeos varia entre as diversas espécies de bactérias. É verificado que a *E. coli* é destruída em poucas horas, enquanto a *P. aeruginosa* só é morta após longo tempo de ação das drogas ativas. Esse fato apresenta importância prática no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* em pacientes neutropênicos, nos quais a eficácia dos aminoglicosídeos é diminuída. Essa é uma das principais razões para o emprego da combinação de aminoglicosídeos com um beta-lactâmico ativo contra pseudomonas, na terapêutica de infecções por esse patógeno, principalmente no neutropênico.

Os aminoglicosídeos apresentam efeito pós-antibiótico prolongado contra os bacilos gram-negativos, variável entre as drogas e de acordo com o microrganismo, situando-se entre 3 e 7,5 horas.

Resistência

Ao apresentarmos o espectro de ação dos aminoglicosídeos, referimos as bactérias naturalmente resistentes a essas drogas. Já a resistência adquirida pode ser desenvolvida por, praticamente, todos os microrganismos. A magnitude dessa resistência varia com o local e com o tempo de uso da droga, verificando-se diferentes graus de resistência entre os germes gram-negativos isolados em hospitais de uma mesma região.

A resistência adquirida aos aminoglicosídeos pode ter origem cromossômica ou plasmidial. Mais frequentemente, resulta da aquisição de plasmídios conjugativos, contendo genes de resistência, os quais, habitualmente, conferem resistência múltipla, envolvendo ao mesmo tempo vários antibióticos aminoglicosídeos. Esse fato é de crucial importância quando da tentativa de erradicar um patógeno resistente do ambiente hospitalar pela restrição do uso de um determinado antibiótico, tornando necessária a restrição do uso de outros antimicrobianos da mesma classe.

A resistência aos aminoglicosídeos manifesta-se por três mecanismos bioquímicos: alteração do receptor da droga (ribossomo), diminuição da penetração da substância no interior da bactéria e produção de enzimas que modificam e inativam o antibiótico. O primeiro mecanismo resulta de mutação cromossômica, e é o menos frequente e menos importante na prática clínica. É mais observado em relação à estreptomicina e referido principalmente no enterococo. Nos mutantes resistentes, ocorrem modificações nas proteínas das subunidades 30S do ribossomo, de tal modo que o antibiótico não é mais capaz de se ligar ao seu local de ação. O segundo mecanismo está relacionado a mutações cromossômicas que afetam o transporte ativo dos aminoglicosídeos para o interior da célula. Dessa maneira, ocorre o bloqueio ou redução da penetração do antibiótico na célula bacteriana, impedindo sua ação no receptor. Esse tipo de resistência geralmente provoca resistência cruzada a todos os aminoglicosídeos, e é frequentemente responsável pela resistência da *Pseudomonas aeruginosa* a essas drogas. Com menor frequência, é observada também entre as enterobactérias. A relativa resistência dos estreptococos aos aminoglicosídeos também se deve à incapacidade destes antibióticos de penetrarem no interior da célula desses germes.

O mecanismo de resistência associado à produção de enzimas que inativam o antibiótico é o mais frequente e importante na prática médica. Os genes que codificam a produção das enzimas estão, na maioria dos casos, situados em plasmídios e transposons, e podem ser adquiridos por conjugação ou por transposição conjugativa (ver capítulo sobre resistência bacteriana). As enzimas inativado-

ras de aminoglicosídeos são reunidas em três grupos: fosfotransferases, adeniltransferases (ou nucleotidiltransferases) e acetiltransferases. A produção dessas enzimas é variável com a espécie e a cepa bacteriana, podendo um microrganismo produzir, ao mesmo tempo, diferentes enzimas. Se na molécula do antibiótico houver vários sítios sensíveis à ação de diferentes enzimas, maior é a possibilidade de a droga ser inativada. Considerando-se que a inativação do antibiótico depende da existência em sua molécula de sítios sensíveis ao ataque das enzimas e tendo em vista que existem diferenças químicas entre os aminoglicosídeos, nem sempre um determinado antibiótico é um substrato adequado para a enzima produzida pelo germe. Dessa maneira, esse mecanismo de resistência não se acompanha, necessariamente, de resistência cruzada entre os componentes da classe dos aminoglicosídeos.

Habitualmente, os germes resistentes à gentamicina o são também à estreptomicina e à netilmicina. Em relação à tobramicina, a maioria das enterobactérias resistentes à gentamicina também o é a esse antibiótico. Constituem exceção algumas cepas de *P. aeruginosa* que se mostrem sensíveis à tobramicina e resistentes à gentamicina. A amicacina é o aminoglicosídeo menos atingido pelas enzimas inativantes. Porém, mais recentemente, tem sido observada elevada resistência à gentamicina e à amicacina em bacilos gram-negativos hospitalares no Brasil.

Farmacocinética e Metabolismo

Absorção

Os aminoglicosídeos não são, praticamente, absorvidos por via oral e, para exercerem um efeito antibacteriano sistêmico, é necessário administrá-los por via parenteral. Somente 1% da dose administrada por via oral sofre absorção, dando níveis sanguíneos desprezíveis em pessoas com função renal normal. Nos indivíduos com insuficiência renal, o uso repetido de doses orais pode resultar em níveis séricos acumulativos tóxicos. Da mesma maneira, a intoxicação pode ocorrer quando se utilizam aminoglicosídeos por via tópica em grandes ferimentos, queimaduras, úlceras e irrigação de articulações ou do peritônio, principalmente quando se está administrando aminoglicosídeos por via parenteral ao mesmo paciente.

A absorção por via IM é rápida e completa. A administração por via IV está indicada em pacientes com infecções de alta gravidade, sobretudo em infecções hospitalares (pneumonia, sepse) por bactérias gram-negativas e nos enfermos em estado de choque ou que apresentem discrasias sanguíneas e manifestações hemorrágicas, ou quando a aplicação IM está prejudicada (queimaduras extensas, caquexia). Por via IV direta, há o risco de intoxicação aguda, devido aos elevados e rápidos níveis séricos. Por esse motivo, a administração IV deve ser realizada, diluindo-se o antibiótico em solução salina ou glicosada e aplicada lentamente, gota a gota, durante 30 minutos. Habitualmente, em crianças maiores e adultos, dilui-se o antibiótico em 50 ml de solução glicosada a 5%.

Difusão e Metabolismo

Com os aminoglicosídeos, a atividade antimicrobiana é dependente da concentração da droga, e é tanto maior a sua ação quanto maior for essa concentração e quanto mais rapidamente for atingida a concentração elevada da substância no foco de infecção. Especialmente contra os bacilos gram-negativos, concentrações mais elevadas dos aminoglicosídeos terão atividade antimicrobiana mais efetiva do que concentrações menores, ainda que acima da concentração inibitória mínima. Tendo em vista que os aminoglicosídeos têm efeito pós-antibiótico prolongado contra bactérias gram-negativas, continuando sua ação antimicrobiana durante algum tempo, mesmo quando a concentração sérica ou tissular da droga está abaixo da concentração inibitória mínima, esses antibióticos podem beneficiar-se do uso de doses maiores, empregadas em uma única administração diária. Como já discutido no Capítulo 6, sobre os efeitos adversos dos antimicrobianos, a administração de aminoglicosídeos em dose única diária pode, inclusive, diminuir a nefrotoxicidade desses fármacos. No entanto, não há redução da ototoxicidade.

Devido a polaridade catiônica, os aminoglicosídeos atravessam mal as membranas biológicas que não tenham um mecanismo de transporte. Por isso, atingem baixa concentração no espaço intracelular da maioria dos tecidos do organismo animal, com exceção das células do túbulo renal proximal, que têm um mecanismo de transporte que concentra esses antibióticos em seu interior. Também devido a sua polaridade e por serem insolúveis nos lipídios, os aminoglicosídeos não alcançam concentrações efetivas no liquor e na próstata.

As drogas se difundem facilmente no espaço vascular e intersticial da maioria dos tecidos. Atingem concentrações terapêuticas no fígado, baço, pulmões, rins, linfa, líquido sinovial e bile. Entretanto, se houver obstrução do canal cístico, não provocam níveis na vesícula biliar. Sua concentração nos líquidos peritoneal, pleural, pericárdico e ascítico é inferior a 50% da presente no plasma, mas em geral é suficiente para a ação terapêutica.

Atravessam a placenta, alcançando concentrações no tecido placentário, no feto e no líquido amniótico. A concentração na córnea e no humor aquoso é semelhante a 25% a 50% da sanguínea, mas a do humor vítreo é muito baixa e insuficiente para o tratamento de endoftalmites, o que exige a injeção intraocular desses antibióticos.

Os aminoglicosídeos não se difundem na saliva, e é pobre sua concentração na secreção brônquica, somente chegando a níveis correspondentes a 20% da sanguínea, insuficientes para a terapêutica das infecções brônquicas. Entretanto, a estreptomicina concentra-se muito bem em lesões caseosas sólidas e cavernas tuberculosas, atingindo concentrações mais elevadas e duradouras que as do plasma.

Os aminoglicosídeos têm marcada afinidade pelo tecido cortical renal, fixando-se às células corticais e acumulando-se em concentrações 10 a 50 vezes maiores das presentes no sangue. Esses antibióticos não se concentram no tecido cerebral e não atravessam a barreira hematoencefálica em níveis apreciáveis e de maneira constante. As concentrações liquóricas são bastante inferiores às do sangue, variando entre os indivíduos e flutuando em um mesmo paciente, mesmo na presença de meninges inflamadas. Devido a essa irregularidade, os aminoglicosídeos não são drogas confiáveis para o tratamento de meningoencefalites bacterianas quando administrados por via sistêmica.

Na meningoencefalite tuberculosa, a administração sistêmica da estreptomicina é capaz de exercer ação terapêutica devido a concentração dessa droga na inflamação caseosa.

Os aminoglicosídeos ligam-se de maneira insignificante às proteínas séricas. Somente a estreptomicina e a gentamicina têm ligação proteica em torno de 30%; nos demais essa ligação é desprezível. Essas drogas não sofrem metabolização, sendo eliminadas como produtos inalterados. Sua meia-vida sanguínea situa-se em duas a três horas. Entretanto, difundem-se na linfa e entram no perilinfático do ouvido interno, mantendo a vida média no líquido do labirinto por 11 a 12 horas.

Os aminoglicosídeos distribuem-se em alguma extensão no tecido adiposo; por isso, a dose em indivíduos obesos deve ser calculada de acordo com o peso ideal do paciente adaptado a sua obesidade, conforme referido no capítulo sobre uso de antibióticos em situações especiais (Capítulo 8).

Eliminação

Os aminoglicosídeos são eliminados por via renal, por meio de filtração glomerular. Pequena porção sofre reabsorção no túbulo proximal. Após uma única dose, aproximadamente 60% são excretados na urina nas primeiras 24 horas. O restante permanece ligado às células corticais renais, havendo a eliminação urinária quase completa após 20 a 30 dias da administração da última dose. Somente cerca de 1% da dose é eliminado nas fezes.

Devido a variações no funcionamento renal dos recém-nascidos, os níveis séricos nessas crianças são muito imprevisíveis. Em recém-nascidos normais, ocorre um aumento da excreção renal dos aminoglicosídeos, enquanto em prematuros as drogas sofrem acúmulo. Além disso, nos primeiros 10 dias de vida extrauterina, as crianças apresentam o volume do líquido extracelular aumentado, o que pode diminuir a concentração sanguínea desses antibióticos.

Os aminoglicosídeos sofrem acúmulo em pacientes com insuficiência renal; dessa maneira, devem ter ajustada sua administração de acordo com o grau da insuficiência. A seleção da dose adequada em pacientes com alterações renais é difícil, devido ao fato de as doses tóxicas serem pouco maior que as doses terapêuticas e porque existem grandes variações individuais nas concentrações sanguíneas dessas drogas. Por tais motivos, o ideal para a administração dos aminoglicosídeos em pacientes com doença renal é fundamentar-se na dosagem das concentrações séricas das drogas. O mesmo deveria ser realizado em pacientes idosos, nos recém-nascidos e em pacientes com distúrbios hemodinâmicos. Considerando que essas dosagens são impraticáveis na maioria dos centros médicos e aumentam o custo da terapêutica, diversos métodos têm sido formulados para o ajuste da dose nos pacientes com insuficiência renal. Assim, têm sido elaboradas fórmulas para o cálculo da dose a ser aplicada em função do nível da creatininemia, bem como nomogramas e tabelas que ajustam o intervalo na administração de acordo com o grau da insuficiência, mantendo a dose fixa. No Capítulo 8, é apresentada uma tabela de ajuste do intervalo das doses de antibióticos no paciente com insuficiência renal, o que torna prática a administração dos aminoglicosídeos conhecendo-se o grau da insuficiência.

Nos pacientes com insuficiência renal em que se indica o uso de aminoglicosídeos em dose única diária, têm sido propostos dois modos de ajustar o emprego das drogas: redução da dose, mantido o intervalo de 24 horas entre as doses, e a manutenção de dose elevada fixa e aumento do intervalo entre as doses. Abaixo (Tabela 14.2), são apresentados dois regimes propostos para o uso de gentamicina e tobramicina em pacientes com alteração da função renal utilizando-se dose única diária das drogas, referido por Fisman e Kaye.

Os aminoglicosídeos são parcialmente dialisáveis por hemodiálise, sendo necessária a suplementação da dose de acordo com a quantidade retirada após cada sessão de hemodiálise, conforme referido no Capítulo 8. Essas drogas não são removidas de maneira importante por diálise peritoneal.

Interações Medicamentosas e Fatores que Afetam a Eficácia dos Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos não agem em ambiente de anaerobiose, pois o oxigênio é fundamental para o transporte dessas drogas para o interior da célula bacteriana. Do mesmo modo, a redução do pH do meio externo ou o aumento da osmolaridade local onde se situa o microrganismo diminui a diferença de potencial através da membrana celular, dificultando o transporte das drogas para o interior da bactéria. Esses fatores explicam a ineficácia ou a menor eficácia dos aminoglicosídeos em coleções purulentas. Além disso, fatores existentes nos exsudatos purulentos, como a cromatina leucocítica de leucócitos lisados, podem ligar-se de maneira significante ao antibiótico, reduzindo a concentração da droga livre, biologicamente ativa.

Tabela 14.2
Opções de Ajuste de Administração da Gentamicina e da Tobramicina em Dose Única Diária em Pacientes com Insuficiência Renal

***Clearance* da creatinina**	**Dose reduzida** *Dose a cada 24 h*	***Clearance* da creatinina**	**Aumento do intervalo** *Intervalo de dose usando a dose fixa de 7 mg/kg/dose*
> 80 ml/min	4 mg/kg	> 60 ml/min	24 h
50-80	3,25 mg/kg	40-59	35 h
30-50	2,5 mg/kg	20-39	48 h
< 30	2 mg/kg	< 20	dosar nível sérico

Fonte: Fisman e Kaye. Infect Dis Clin North Am 14(2): 475-87, 2000.

Os aminoglicosídeos não exercem ação antimicrobiana sobre os germes situados no interior de células devido a sua pequena penetração em células animais. Sendo assim, esses antibióticos falham na terapêutica de infecções causadas por microrganismos intracelulares, como a *Salmonella typhi*, as formas intracelulares do *Mycobacterium tuberculosis* ou os *Staphylococcus aureus* protegidos no interior de neutrófilos polimorfonucleares. Nesse último caso, influenciam, ainda, na redução da atividade bactericida do antibiótico, o baixo pH existente nos fagossomos.

A combinação de aminoglicosídeos com antibióticos beta-lactâmicos resulta em efeito sinérgico contra os germes sensíveis ou parcialmente sensíveis. Esse sinergismo é conhecido de longa data entre a penicilina G e a estreptomicina contra o enterococo, e é observado com os diferentes aminoglicosídeos e as novas penicilinas. Particularmente, a associação da gentamicina ou da amicacina com penicilinas antipseudomonas pode aumentar a ação antimicrobiana contra esse germe. Sinergismo da ação antimicrobiana é também encontrado na associação dos aminoglicosídeos com as cefalosporinas ou com a vancomicina. Esse sinergismo resulta da soma da atividade bactericida dos dois tipos de antibiótico, que agem por mecanismos diferentes. Além disso, ocorre uma facilitação da penetração dos aminoglicosídeos nas células bacterianas cuja parede celular foi alterada pela ação dos inibidores da síntese dessa parede (beta-lactâmicos, glicopeptídeos).

Embora tendo ação antimicrobiana sinérgica, os aminoglicosídeos podem sofrer inativação química quando combinados com antibióticos beta-lactâmicos. A inativação resulta do rompimento do anel beta-lactâmico, ocorrendo a ligação do grupo carboxila desse anel aberto com um grupo amina do aminoglicosídeo, formando-se uma amida inativa. Nessa reação ocorre também a inativação do beta-lactâmico; mas, tendo em vista o número elevado de moléculas beta-lactâmicas proporcionalmente maior que o dos aminoglicosídeos, a perda de algumas dessas moléculas, em geral, não provoca diminuição da atividade do beta-lactâmico. A inativação não é uniforme com todos os aminoglicosídeos, sendo mais acentuada com a tobramicina, e, logo em seguida, com a gentamicina. A netilmicina é pouco inativada e a amicacina é o aminoglicosídeo mais estável.

A inativação química dos aminoglicosídeos pelos beta-lactâmicos depende das drogas usadas, de sua concentração, do tempo de contato entre elas, da composição do meio e da temperatura. Tem sido observada mais frequentemente com a carbenicilina e a ticarcilina, as quais são usadas em doses elevadas, que proporcionam a quantidade de antibiótico necessária para a ocorrência da reação. Esta acontece mais facilmente em um sistema sem proteínas, daí a inativação ser mais importante quando se misturam os dois antibióticos (p. ex., gentamicina e ticarcilina) em um mesmo frasco de solução para administração intravenosa. Por isso, é fundamental não misturar aminoglicosídeos e beta-lactâmicos em fluidos para uso intravenoso ou na mesma seringa. A inativação dos líquidos orgânicos, à temperatura corporal, dá-se de maneira lenta e somente cerca de 15% da atividade da gentamicina é perdida ao final de 8 horas ao ser administrada em associação com ticarcilina. Dessa maneira, a inativação química dos aminoglicosídeos pelos beta-lactâmicos não é, geralmente, de importância na prática clínica quando se administram as drogas separadamente. Essa interação só tem alguma significância em pacientes com insuficiência renal, podendo causar uma redução na meia-vida do aminoglicosídeo. Nesses pacientes, a forma ideal de administração das drogas é a dosagem regular de sua concentração sanguínea.

Apesar do efeito antimicrobiano sinérgico, a associação dos aminoglicosídeos com a vancomicina (e outros glicopeptídeos) não é, habitualmente, recomendada, devido a potencialização na nefrotoxicidade de ambas as drogas. A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos é, também, aumentada pelo uso concomitante dos antibióticos polimixinas, anfotericina B e clindamicina, bem como pela furosemida e pelo metoxifluorano.

O uso associado dos aminoglicosídeos com o ácido etacrínico potencializa a ação ototóxica dos dois grupos de medicamentos. Em pacientes com insuficiência renal, esse risco de ototoxicidade é particularmente acentuado.

O emprego da neomicina por via oral influencia diminuindo a absorção da penicilina V, da digoxina, outros glicosídeos digitálicos e da vitamina B_{12}.

A administração de aminoglicosídeos em dose alta ou por via IV rápida pode causar paralisia neuromuscular. Esse efeito pode ser observado com o uso de doses normais em pacientes que receberam agentes curarizantes e magnésio, ou em portadores de miastenia grave. Essa ação neuromuscular dos aminoglicosídeos pode ser revertida pela administração de sais de cálcio.

Indicações Clínicas

- Os aminoglicosídeos de ação sistêmica (gentamicina, tobramicina, netilmicina e amicacina) são indicados, principalmente, na terapêutica de infecções pelos bacilos gram-negativos da família das enterobactérias. Dessa maneira, são empregados no tratamento de infecções urinárias, biliares e pulmonares, peritonites e pelviperitonites, apendicites, abscessos intra-abdominais e sepses causadas por *E. coli, Klebsiella, Proteus, Citrobacter* e outros bacilos gram-negativos entéricos.
- Devido a sua toxicidade elevada quando administradas por via parenteral, a neomicina, a soframicina e a paromomicina (aminosidina) são empregadas somente em uso tópico para infecções da pele, mucosas ou da luz intestinal.
- No entanto, a aminosidina por via parenteral constitui-se em uma alternativa para o tratamento da leishmaniose cutaneomucosa e do calazar, em substituição aos antimoniais pentavalentes.
- A principal indicação da espectinomicina é no tratamento da uretrite gonocócica, como uma alternativa ao emprego das penicilinas em pacientes alérgicos a esses antibióticos.
- Os aminoglicosídeos mostram-se ativos contra o *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*. No entanto, não constituem droga de eleição ante esses germes, visto serem estes mais sensíveis à ação dos antibióticos beta-lactâmicos e glicopeptídeos, que apresentam, ainda, menor toxicidade. Contudo, em infecções de maior gravidade por esses microrganismos, a associação de um beta-lactâmico com um aminoglicosídeo tem sido advogada, fundamentada no efeito sinérgico das drogas.
- Esse efeito também justifica o emprego de aminoglicosídeos, principalmente a estreptomicina e a gentamicina, associados à penicilina G ou à ampicilina, para a terapêutica da endocardite causada pelos enterococos ou pelo estreptococo viridans.
- As infecções causadas pela *Pseudomonas aeruginosa* indicam o emprego dos aminoglicosídeos sistêmicos, constituindo exceção a estreptomicina, que não mostra atividade contra esse patógeno. Habitualmente, nas infecções por pseudomonas, associa-se um antibiótico beta-lactâmico com ação antipseudomonas (ceftazidima, aztreonam, ticarcilina associada a ácido clavulânico, piperacilina associada a tazobactam e o imipeném ou o meropeném). Ainda que essa associação venha sendo questionada recentemente, quanto a maior eficácia, frequentemente é utilizada no tratamento de infecções graves por bacilos gram-negativos.
- Na terapêutica da tuberculose, a estreptomicina é, na atualidade, uma droga de segunda escolha nos esquemas tríplices de tratamento, superada pela rifampicina. Constitui droga de reserva para os bacilos resistentes a outros medicamentos da primeira linha, e na tuberculose, em pacientes com hepatopatia grave. Além da tuberculose, a estreptomicina é indicada no tratamento da peste, da tularemia e da brucelose.
- Como já mencionado, os aminoglicosídeos não têm eficácia destacada no tratamento das meningoencefalites por bactérias gram-negativas, pois não ultrapassam, de maneira regular e em concentrações úteis, a barreira hematoencefálica.
- Também não exercem ação terapêutica nas infecções por bactérias anaeróbias estritas. Entretanto, em determinados processos infecciosos que têm a parti-

cipação etiológica de uma microbiota mista, aeróbia e anaeróbia, tais como as infecções intra-abdominais, abscessos subfrênico e hepático, e aborto séptico, os aminoglicosídeos são administrados em associação com drogas ativas, contra os anaeróbios, como a clindamicina, o cloranfenicol ou o metronidazol.

Tradicionalmente, os aminoglicosídeos são administrados em doses fracionadas de 8/8h ou de 12/12 horas, considerando-se sua meia-vida e tempo de eliminação. Contudo, inúmeros estudos têm indicado a administração dessas drogas em dose única diária, sobretudo por via IV, no tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos, considerando-se sua atividade dependente da concentração (maior atividade antimicrobiana com maiores concentrações) e seu efeito pós-antibiótico prolongado, associado a menor nefrotoxicidade com esse modo de administração. Ademais, o emprego dos aminoglicosídeos em dose única diária facilita a terapêutica, provoca melhor adesão ao tratamento e torna mais econômico o curso terapêutico. No contexto clínico, o uso dos aminoglicosídeos em dose única diária tem sido realizado com segurança e eficácia no tratamento de pacientes com infecção urinária complicada e não complicada, sepse por bacilos gram-negativos, neutropenia febril, infecções da pele e tecido subcutâneo, além da terapêutica da tuberculose. O regime de dose única mostra-se igualmente eficaz e sem apresentar maior nefrotoxicidade em recém-nascidos e outras crianças. Em pacientes com endocardite e em crianças com mucoviscidose, a vantagem da dose única diária não está estabelecida, sendo recomendada a manutenção do regime de duas doses diárias.

Efeitos Adversos

Os aminoglicosídeos podem causar efeitos adversos de natureza irritativa no local de administração, tóxicos e de hipersensibilidade, e reações devido a modificações biológicas no hospedeiro.

Dor no local da injeção intramuscular não é proeminente, o que permite a administração das drogas por essa via com boa tolerância por vários dias. Contudo, não raro ocorre endu-ração no local das injeções, especialmente se repetidas na mesma proximidade. A administração por via intravenosa deve necessariamente ser realizada diluindo-se o antibiótico em solução salina ou glicosada (50 a 100 ml em adultos) e aplicando, gota a gota, durante 30 a 60 minutos. A injeção direta dos aminoglicosídeos na veia pode provocar intoxicação aguda, com bloqueio neuromuscular e risco de paralisia respiratória, além de nefrotoxicidade aguda e depressão da atividade miocárdica.

Hipersensibilidade aos aminoglicosídeos, manifestada por erupção maculopapular e urticariforme, febre e eosinofilia, tem sido descrita em 1% a 3% dos pacientes. Muito raramente, pode ocorrer agranulocitose, púrpura trombocitopênica, aplasia medular e anafilaxia. A hipersensibilidade aos aminoglicosídeos parece ser favorecida pelo uso tópico dessas drogas previamente.

Modificações da microbiota residente, com o surgimento de superinfecções intestinais ou sistêmicas, podem suceder com o uso prolongado dessas drogas. Colite pseudomembranosa e diarreia por modificações da microbiota digestória têm sido relatadas com o uso dos aminoglicosídeos por via oral.

Os principais efeitos adversos dos aminoglicosídeos estão relacionados a sua toxicidade, que se manifesta por neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade. A nefrotoxicidade é referida com todos os aminoglicosídeos, sendo observada redução na filtração glomerular em 5% a 25% dos pacientes submetidos a um curso de tratamento com esses antibióticos, notando-se significante elevação da creatinina sérica em 5% a 10% dos enfermos. É rara com a espectinomicina e a estreptomicina, e comum com a neomicina e a paromomicina administradas por via parenteral. Não existe diferença na toxicidade renal entre gentamicina, tobramicina, netilmicina e amicacina. As drogas acumulam-se no córtex renal, demonstrando-se que são pinocitadas pelas células do túbulo proximal e, em seguida, sequestradas no interior de lisossomas. Nestas organelas, os aminoglicosídeos ficam expostos a um pH ácido (entre 5 e 6), condição que favorece sua ligação com fosfolipídios com carga negativa e inibição de fosfolipases lisossomais. Os ami-

noglicosídeos, então, provocam uma fosfolipidose, com disfunção da esfingomielinase e outras fosfolipases, acúmulo de fosfolipídios e liberação de hidrolases ácidas lisossomais. Os antibióticos também inibem a fosforilação oxidativa nas mitocôndrias do córtex renal e a ATP-ase renal. Essa soma de efeitos conduz à disfunção celular e, por fim, à degeneração das células e necrose dos túbulos renais. Além disso, os aminoglicosídeos alteram o endotélio capilar do glomérulo, reduzindo a filtração glomerular, o que também pode ser resultante da estimulação do sistema renina-angiotensina (vasoconstritor) e inibição do sistema calicreína-cinina (vasodilatador) pelas drogas. As alterações da função renal manifestam-se por poliúria, glicosúria, proteinúria, enzimúria, beta-2-microglobulinúria, excreção aumentada de sódio e diminuição da osmolaridade urinária. A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos é, caracteristicamente, não oligúrica.

A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos é diretamente relacionada com diversos fatores, incluindo a dose empregada, o tempo de uso, a administração simultânea de drogas nefrotóxicas (tais como cefalosporinas, anfotericina B, vancomicina, metoxifluorano, ciclosporina A, diuréticos de alça, analgésicos não esteroides), o uso prévio de aminoglicosídeos ou polimixinas, desidratação, pacientes do sexo feminino, idade avançada do paciente e em indivíduos com febre mantida, cirrose grave e sepse. Habitualmente, a nefrotoxicidade é reversível com a retirada do medicamento ao surgirem os primeiros sinais de injúria renal, tais como elevação da creatinina sérica, demonstração de hidrolases lisossomais na urina e presença de proteínas e células tubulares ao exame de urina.

O emprego dos aminoglicosídeos em dose única diária é capaz de reduzir a nefrotoxicidade porque os receptores desses antibióticos no córtex renal ficam rapidamente saturados, diminuindo o acúmulo intracelular dessas drogas. Ou seja, não há correlação entre a concentração sanguínea alta e a nefrotoxicidade. Ao contrário, o emprego de doses menores, repetidas em intervalos mais curtos, provoca maior acúmulo dos aminoglicosídeos nas células tubulares renais e, consequentemente, maior nefrotoxicidade.

A ototoxicidade dos aminoglicosídeos tem sido referida em 0,5% a 25% dos pacientes. Essa ampla variação é explicada por diferenças na dose utilizada, idade dos pacientes tratados, uso concomitante ou prévio de drogas ototóxicas e outros fatores possíveis de agravar a toxicidade de drogas. Mesmo os diferentes trabalhos que analisam os fatores de risco envolvidos na toxicidade do 8º par craniano apresentam resultados conflitantes. Também em relação ao tipo de aminoglicosídeo empregado, são díspares as conclusões referidas, mas, em geral, pode-se concluir que a espectinomicina não provoca alteração importante da função vestibular ou auditiva, enquanto a diidroestreptomicina, a framicetina e a neomicina, com frequência, causam distúrbios da audição, o que limita o seu uso sistêmico. Em relação aos demais aminoglicosídeos, o risco da ototoxicidade é considerado semelhante, não havendo diferença entre amicacina, netilmicina, tobramicina e gentamicina.

A ocorrência da ototoxicidade com o emprego de dose única de aminoglicosídeos é, ainda, motivo de debate. A lesão do 8º par craniano pode afetar a função vestibular ou a função auditiva, ou ambas. Mais frequentemente, a gentamicina, a tobramicina, a netilmicina e a estreptomicina causam alterações do equilíbrio, enquanto a amicacina causa mais alterações auditivas. Ambas as alterações tóxicas, geralmente, são irreversíveis. Entretanto, a toxicidade vestibular é considerada menos grave, porque a tonteira e o distúrbio do equilíbrio podem diminuir com o tempo, e a alteração pode ser compensada pela orientação espacial visual. A toxicidade auditiva pode manifestar-se inicialmente por zumbido e sensação de pressão no ouvido, ou iniciar-se logo por distúrbio na audição. Habitualmente, de início há perda da audição para altas frequências, podendo essa alteração passar despercebida pelo paciente. Progressivamente, ocorre perda da audição para baixas frequências, a qual é importante para o entendimento da palavra falada, instalando-se a surdez. Um aspecto de particular gravidade nessa toxicidade é que ela pode começar após a droga ter sido suspensa, ou progredir apesar da retirada do medicamento.

A ototoxicidade dos aminoglicosídeos está relacionada à concentração das drogas na endolinfa e perilinfa, que banha as células ciliadas do órgão de Corti, situado na cóclea, e as células vestibulares. Os aminoglicosídeos penetram na endolinfa e na perilinfa lentamente, e saem também lentamente, concentrando-se, progressivamente, nesses líquidos durante sua administração terapêutica prolongada. Os antibióticos lesam as células auditivas do órgão de Corti e as células do vestíbulo por ligarem-se ao bifosfato do fosfatidilinositol e inibirem a ATP-ase reguladora do sódio e potássio celular. Dessa maneira, causam alterações no gradiente iônico da perilinfa e lesão das células cocleares e vestibulares, com subsequente alteração na integridade do 8º par craniano.

A ototoxicidade dos aminoglicosídeos é relacionada à dose e ao tempo de uso, sendo mais frequente com a administração por dez dias ou mais. São, também, incluídos entre os fatores de risco dessa toxicidade a febre prolongada, o uso concomitante de drogas ototóxicas, particularmente o ácido etacrínico, a idade avançada, a desidratação, a desnutrição, a presença de bacteriemia e a insuficiência renal. O risco de ototoxicidade dos aminoglicosídeos é especialmente alto com o uso tópico de soluções aquosas dessas drogas no ouvido, sobretudo na vigência de perfuração do tímpano, havendo lesões destrutivas do sáculo e da cóclea.

Os aminoglicosídeos são capazes de provocar bloqueio da atividade neuromuscular. Essa ação tóxica é devida à inibição da liberação pré-sináptica da acetilcolina e à depressão da placa mioneural a essa substância. Além disso, interferem com a ação do cálcio no neurorreceptor. O bloqueio neuromuscular é semelhante ao observado com os agentes curarizantes, como a tubocurarina e o pancurônio. O efeito curarizante desses antibióticos é muito raro na ausência de outros fatores predisponentes. Entretanto, pode ser observado ao se administrarem, as substâncias por via IV rápida ou se realizar lavagem peritoneal com soluções dessas drogas, talvez pela elevada absorção das substâncias e pelo contato direto de altas concentrações com o diafragma. Pacientes com miastenia grave, hipocalcemia, ou que receberam outras drogas bloqueadoras sinápticas, são, particularmente, sensíveis. Em função desse último fator, o risco de depressão respiratória por paralisia flácida da musculatura deve ser sempre lembrado em doentes sob terapêutica com aminoglicosídeos e submetidos à anestesia e aos agentes curarizantes, na fase de recuperação pós-anestésica.

O bloqueio neuromuscular causado pelos aminoglicosídeos é reversível pela administração de sais de cálcio por via IV. O efeito tóxico é referido com todos os aminoglicosídeos, havendo variações quantitativas entre eles. A potência bloqueadora neuromuscular parece ocorrer na seguinte ordem: netilmicina, gentamicina, estreptomicina, amicacina, tobramicina.

Alguns pacientes em uso de aminoglicosídeos queixam-se de vertigem, lassidão, fraqueza muscular, parestesias periféricas, particularmente ao redor da boca (parestesia circumoral), ataxia e dificuldade de acomodação visual. Essas queixas revelam uma neurite periférica e muitas vezes surgem nas horas seguintes à administração da droga. É verificado que, por vezes, tal sintomatologia é menos intensa e menos frequente se os doentes se mantêm em repouso, e piora com a atividade física, relacionando-se o surgimento daquelas manifestações à rapidez da absorção da droga no local de administração IM, motivada pela atividade física. Assim, nos casos com esse tipo de reação, que se deve à obtenção de rápidas e elevadas concentrações da droga, é recomendável a injeção do medicamento à noite, ao deitar, ou que o paciente se mantenha em repouso após a sua administração.

A ação dos aminoglicosídeos inibindo a ação do cálcio no receptor de membrana é responsável por um efeito inotrópico negativo direto, causando depressão da contração miocárdica. O risco dessa ação tóxica só é pressuposto com a administração de altas doses dos antibióticos por via IV rápida.

A administração dos aminoglicosídeos por via intratecal ou intraventricular provoca ação tóxica direta sobre o sistema nervoso central, manifestada por convulsões, insuficiência respiratória, distúrbios na temperatura e pulso, coma e morte. Outras alterações observadas com o emprego desses antibióticos são

raras, e incluem elevação de transaminases e da fosfatase alcalina séricas, bem como neurite óptica, com escotomas cintilantes e outros distúrbios da visão, podendo chegar à cegueira. Essa toxicidade para o nervo óptico é muito rara. Síndrome de má absorção é descrita com o emprego, por via oral, da neomicina e paromomicina. Esses antibióticos interferem com a absorção oral de lipídeos, açúcar, ferro, digital, colesterol, carotenos e vitamina B_{12}. Esses efeitos surgem, geralmente, com o uso de doses elevadas, mas podem acontecer mesmo com o emprego de doses recomendadas para a supressão da microbiota fecal.

AMINOGLICOSÍDEOS EM USO CLÍNICO NO BRASIL

Estreptomicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

Como os demais aminoglicosídeos, a ação da estreptomicina é, predominantemente, bactericida, sendo a concentração bactericida duas vezes superior à concentração bacteriostática. É utilizada sob a forma de sulfato e, a partir dela, foi obtido um derivado, a diidroestreptomicina, hoje em dia abandonada por apresentar maior toxicidade.

Embora tenha ação sobre vários bacilos gram-negativos, a estreptomicina é empregada, principalmente, nas infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis* e, em associação com penicilinas, nas infecções causadas por estreptococos do grupo viridans e pelos enterococos, pois funciona sinergicamente com as penicilinas contra esses microrganismos. Em particular, a associação com a penicilina G é recomendada nas infecções endocárdicas causadas por *Streptococcus salivarius, S. anaerobicus, S. milleri* e outros estreptococos do grupo viridans. A associação age também nas infecções por *Enterococcus faecium* e *E. faecalis,* mas a gentamicina associada à ampicilina tem melhor eficácia nessa circunstância.

Sua farmacocinética e seus efeitos adversos são similares aos dos demais aminoglicosídeos, referidos na parte geral deste capítulo. No tratamento da tuberculose, a via principal de administração da estreptomicina é a intramuscular, apresentando boa tolerabilidade. Nas indicações das infecções por estreptococos e enterococos, é mais utilizada por via IV, via também utilizada em situações especiais em que a IM está prejudicada (caquexia, choque, quadros hemorrágicos). Por via IV, a administração deve ser feita diluindo-se a droga em solução salina ou glicosada (100 ml em adultos) e aplicando em gotejamento lento, por 1 hora. A eliminação da estreptomicina se faz quase totalmente por via renal, sob forma ativa e por mecanismo de filtração glomerular. Em recém-nascidos e em indivíduos com função renal alterada, existe acúmulo no organismo, necessitando-se adaptar as doses e intervalos a essas condições (ver Capítulo 8).

Indicações Clínicas e Doses. Efeitos Adversos

A principal indicação da estreptomicina é a tuberculose em suas várias formas clínicas. Atualmente, o esquema recomendado para o tratamento da tuberculose é a associação da rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Entretanto, a estreptomicina permanece como droga indicada no tratamento da tuberculose resistente à isoniazida e à rifampicina. Nesses casos, a estreptomicina é associada com etambutol, levofloxacino (ou ofloxacino), terizidona e pirazinamida. No capítulo sobre rifamicinas (Capítulo 15) é apresentada uma tabela (Tabela 15.3) com o tratamento das formas resistentes de tuberculose. Nos enfermos com insuficiência hepática grave (hepatite aguda e crônica, cirrose descompensada, elevação de transaminases sanguínea acima de duas vezes o nível normal), o Consenso Brasileiro de Tuberculose recomenda que a terapêutica da tuberculose seja realizada com esquema alternativo, incluindo estreptomicina associada com etambutol e ofloxacino ou levofloxacino (ver Tabela 15.2 no Capítulo 15). Se ocorrer a melhora clínica e laboratorial da hepatopatia, pode ser acrescentado ao esquema alternativo a isoniazida, que será mantida até completar 12 meses de tratamento.

Na endocardite e na sepse por *Streptococcus* do grupo viridans, a estreptomicina já foi utilizada em associação com a penicilina G ou a ampicilina; mas, foi substituída, na atualida-

de, pela gentamicina. Nessa indicação, a penicilina G é utilizada, em adultos, na dose de 18 a 24 milhões de unidades por dia e a estreptomicina na dose única diária de 1 g. Crianças recebem a dose de estreptomicina de 20 a 30 mg/kg/dia. Habitualmente, nessas infecções estreptocócicas, a estreptomicina é mantida por 15 dias, continuando-se a penicilina por um mês.

Outras indicações terapêuticas da estreptomicina são a brucelose, a peste, a tularemia e o granuloma inguinal. Nessa última doença, cloranfenicol, tianfenicol, cotrimoxazol, ceftriaxona, azitromicina e gentamicina são as drogas mais eficazes. Na terapêutica da peste, a estreptomicina é a droga indicada, mas deve ser usada com cautela, evitando-se a administração de doses elevadas a cada tomada, uma vez que esse antibiótico é rapidamente bactericida para a *Y. pestis* e, em doses excessivas, pode causar choque tóxico pela destruição maciça de bactérias. A dose recomendada é de 30 mg/kg/dia, por via IM, empregando-se 2 g em adultos, fracionada de 6/6 horas, durante os cinco primeiros dias e, em seguida, de 8/8 ou 12/12 horas, por mais três a cinco dias. Nessa infecção, tetraciclinas, cloranfenicol e sulfamídicos são também eficazes.

A terapêutica de primeira escolha da brucelose, na atualidade, é a associação de rifampicina com uma tetraciclina. Mas, a segunda indicação é estreptomicina associada uma tetraciclina. Nessa indicação, a estreptomicina é utilizada na dose de 15 a 20 mg/kg/dia (1 g/dia em adultos), fracionada de 12/12 horas ou em dose única diária, durante 21 dias, mantendo-se a tetraciclina (habitualmente a doxiciclina) durante 45 dias. Uma opção terapêutica para a brucelose na criança é o cotrimoxazol, mantido por seis semanas, associado à gentamicina nos cinco primeiros dias.

Por fim, a estreptomicina constitui o medicamento de eleição para o tratamento da tularemia, sendo empregada na dose de 15 a 20 mg/kg/dia (l g/dia em adultos), durante sete a dez dias, podendo-se utilizar uma dose mais elevada (30 mg/kg/dia = 2 g/dia em adultos), durante os dois ou três primeiros dias. As tetraciclinas e o cloranfenicol são antibióticos alternativos nessa infecção.

A estreptomicina por via IM é bem tolerada, permitindo o seu emprego por longo tempo sem provocar grandes manifestações irritativas no local da injeção. Reações de hipersensibilidade são de ocorrência rara. Superinfecções são pouco frequentes.

O principal efeito colateral da estreptomicina são as manifestações tóxicas dirigidas para o sistema nervoso periférico e, em menor importância, para os rins. A lesão do 8º par craniano, especialmente o ramo vestibular, é o mais importante efeito secundário da estreptomicina, causando distúrbios do equilíbrio, zumbidos e tonteira. Da mesma forma, a estreptomicina provoca alterações da audição, embora menos frequente que a lesão vestibular. Outros nervos também podem ser atingidos, surgindo polineurites, parestesias ao redor da boca, neurite óptica. Pode, ainda, ter um efeito potencializador dos curares, já que provoca bloqueio ao nível da junção neuromuscular em doses altas. O efeito curarizante é de particular importância em pacientes cirúrgicos, devendo o anestesista estar prevenido, especialmente em doentes que estejam com sua função renal alterada. A injeção de sais de cálcio neutraliza a ação curarizante. Muito raramente, a estreptomicina pode causar uma encefalopatia tóxica, potencialmente fatal, ao ser usada em doses elevadas ou se não forem feitos ajustes na sua administração, em pacientes com insuficiência renal. Gestantes em uso da estreptomicina apresentam risco de induzir surdez no feto, independentemente do período gestacional.

Disponibilidade da Droga

A estreptomicina consta da RENAME e, atualmente, só é disponível em centros governamentais de atendimento à saúde. É apresentada em frasco-ampola com 1 g.

Gentamicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A gentamicina é um antibiótico natural, obtido de culturas de *Micromonospora purpurea* e de outras espécies desse fungo. É um complexo formado por três antibióticos, de-

nominados gentamicina C1, C1-a e C2, todos mostrando, isoladamente, as mesmas propriedades farmacológicas e tóxicas. É apresentada comercialmente sob a forma de sulfato. Suas propriedades antimicrobianas e farmacológicas são semelhantes às dos demais aminoglicosídeos, caracterizando-se por sua ação contra os bacilos gram-negativos do grupo das enterobactérias e por sua atividade sobre a *Pseudomonas aeruginosa* e sobre algumas estirpes de *Acinetobacter baumannii.* Apresenta sinergismo de ação com as penicilinas e cefalosporinas, e antagonismo com as tetraciclinas e o cloranfenicol. A gentamicina pode apresentar ou não resistência cruzada com os outros aminoglicosídeos. Resistência cruzada entre a gentamicina e a netilmicina é relativamente comum; a amicacina, porém, com frequência, mostra-se ativa sobre germes resistentes à gentamicina e, eventualmente, é possível resistência à gentamicina e sensibilidade à tobramicina. Infelizmente, é cada vez mais frequente o isolamento de bactérias gram-negativas resistentes, particularmente em ambiente hospitalar, o que exige o emprego de antibióticos alternativos. Entretanto, sobre os microrganismos sensíveis, a gentamicina e a tobramicina são os aminoglicosídeos que apresentam a maior atividade (maior potência antimicrobiana) contra as enterobactérias, superando a ação da amicacina e da netilmicina. Como já mencionado, a amicacina pode mostrar atividade contra bacilos resistentes à gentamicina.

A gentamicina tem atividade sinérgica com a penicilina G e a ampicilina, no tratamento da endocardite por enterococo, e com a oxacilina ou a vancomicina, na terapêutica das sepses e da endocardite estafilocócicas.

Como outros aminoglicosídeos, a gentamicina não age contra o *Haemophilus influenzae*, nem contra as bactérias anaeróbias. Contra o bacilo de Koch, apresenta potência antimicrobiana menor que a da estreptomicina. Tem como vantagem a ação inibitória sobre algumas micobactérias atípicas *(M. scrofulaceum, M. fortuitum*), em geral resistentes à estreptomicina. A dificuldade de usar a droga contra tais germes reside no tempo prolongado do tratamento exigido para a cura das infecções por eles causadas, muitas vezes impossível de ser mantido devido à toxicidade do antibiótico.

Como os demais aminoglicosídeos, a gentamicina não é absorvida por via oral e, para se obter um efeito sistêmico, deve-se empregá-la por via parenteral. Aplicam-se à gentamicina os parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos descritos na parte geral desse capítulo.

A gentamicina é excretada, principalmente, por filtração glomerular, sendo eliminada pela urina, em forma ativa. Pequena quantidade é eliminada pela bile. Como outros aminoglicosídeos, é eliminada no leite materno em cerca de 35% da concentração sérica. A droga não é absorvida por via oral no lactente, mas pode causar modificações da sua microbiota intestinal. Devido a sua eliminação ser fundamentalmente realizada pelo rim, esse antibiótico deve ser utilizado com cuidado em pacientes com função renal deficiente, realizando-se ajustes na administração para serem evitados os efeitos tóxicos acumulados (ver Capítulo 8).

Indicações Clínicas e Doses. Efeitos Adversos

A gentamicina está indicada nas infecções por bacilos gram-negativos, em particular as causadas por *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Escherichia coli* e *Proteus* indol-positivos, e nas infecções por estafilococos produtores de penicilinase. Tem emprego, portanto, nas sepses, infecções urinárias, infecções respiratórias, peritonites, infecções biliares e intra-abdominais, e outros processos causados por bacilos gram-negativos e o estafilococo.

A associação da gentamicina com ampicilina constitui-se no tratamento de escolha da endocardite pelo enterococo, e é também utilizada no tratamento da endocardite por estreptococos do grupo viridans.

A gentamicina tem sido utilizada, com resultados variáveis, associada à ampicilina no tratamento de meningoencefalites purulentas, especialmente em crianças menores de 4 meses, nas quais os microrganismos envolvidos, na maioria dos casos, são gram-negativos. A eficácia atribuída a essa associação em meningites por *E. coli*, de fato, resulta da

ação da ampicilina sobre estirpes dessa bactéria sensíveis à ampicilina (Chang e col.). Considerando a passagem deficiente da gentamicina para o liquor, muitos autores recomendaram sua utilização por punção lombar ou intraventricular, em tais pacientes. Entretanto, por via intratecal, o tratamento não era eficaz nos casos com ventriculite, e, por via intraventricular, havia o risco de lesões cerebrais resultantes de punções repetidas ou da ação tóxica desse antibiótico. Essa indicação foi superada pela introdução das cefalosporinas de terceira geração, e de novos beta-lactâmicos na terapêutica das meningites por bacilos gram-negativos.

No tratamento das infecções urinárias, a gentamicina, isoladamente, provoca alto percentual de cura, tendo em vista a elevada concentração atingida pela droga nesse setor orgânico. É de grande utilização no tratamento de queimados, em que é frequente a infecção pela *Pseudomonas aeruginosa*.

A gentamicina é, frequentemente, empregada associada a antibióticos beta-lactâmicos para o tratamento de infecções estafilocócicas ou pela *Pseudomonas aeruginosa*, ou as infecções graves de etiologia indeterminada, principalmente no paciente imunodeprimido. Dessa maneira, é associada à oxacilina, na terapêutica da endocardite estafilocócica; à ceftazidima, à cefepima ou à piperacilina/tazobactam, para o tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*; às cefalosporinas de terceira e de quarta gerações, para as infecções por bacilos gram-negativos de resistência selecionada ou para as infecções graves por germe não identificado. Em casos de infecção mista, com participação de anaeróbios (infecções intra-abdominais e ginecológicas), é associada ao cloranfenicol ou à clindamicina ou ao metronidazol.

No tratamento das infecções hospitalares graves causadas por enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à gentamicina, a amicacina, eventualmente, mostra-se eficaz.

Tradicionalmente, a gentamicina era utilizada na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, fracionada, de 8/8 ou 12/12 horas. Na atualidade, a droga é empregada em dose única diária, por ser mais eficaz do que em doses fracionadas, havendo redução da nefrotoxicidade. Além disso, economicamente é mais vantajoso o regime de dose única diária, e é melhor a tolerabilidade pelo enfermo. A administração em dose única diária mostra-se vantajosa também no recém-nascido e no paciente imunodeprimido. Assim, nas infecções graves, tais como sepses e pneumonias hospitalares, recomenda-se a dose de 5 mg/kg/dia, em dose única diária. Nas infecções meníngeas, já foi utilizada por via IV, em doses plenas de 5 a 7 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas, associada com sua administração por via intraventricular na dose de 1 a 3 mg, em crianças, ou 5 a 10 mg, em adultos, em injeções diárias por três ou mais dias, de preferência através dos reservatórios de Rickham ou de Ommaya implantados, por ventriculostomia. Nas infecções urinárias, as doses mais baixas (3 mg/kg/dia) são suficientes para a cura. Nos pacientes com insuficiência renal, as doses devem ser diminuídas e espaçadas por tempo maior, a fim de se evitar acumulação, conforme discutido na parte geral desse capítulo. O ideal para o ajustamento da dose e do fracionamento seria a dosagem da droga no sangue, evitando-se que a concentração ultrapassasse 12 mcg/ml. Como as determinações dos níveis de antibióticos circulantes são, com frequência, impraticáveis no uso rotineiro em nosso meio, recomenda-se que, nos pacientes em insuficiência renal, o ajuste da dose e do intervalo entre as doses seja feito segundo os parâmetros discutidos na parte inicial desse capítulo, no item sobre farmacocinética dos aminoglicosídeos.

Nos pacientes com endocardite por enterococos, a gentamicina é utilizada em associação à ampicilina ou à penicilina G, durante quatro a seis semanas. Nos casos de endocardite e sepses estafilocócicas, é recomendável a associação da gentamicina durante os três ou cinco primeiros dias da terapêutica. Nas endocardites no coraçãodireito em usuários em drogas e naquelas em pacientes com prótese valvular, a terapêutica de melhores resultados é a associação de oxacilina (ou similar), ou da vancomicina (nos alérgicos às penicilinas), com gentamicina e rifampicina. Na endocardite enterocócica, a vantagem do regime de dose única ainda não está estabelecida, recomendando-se manter a dose de 5 a 7 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas.

A gentamicina pode ser utilizada no tratamento da gonorreia masculina na dose única de 280 mg, por via IM. Essa indicação constitui-se em alternativa para a terapia da gonorreia em pacientes alérgicos à cefalosporinas e resistente a outros antimicrobianos. A gentamicina associada ao cloranfenicol é indicada na donovanose resistente às tetraciclinas ou ao cotrimoxazol.

Ocasionalmente, a gentamicina pode ser empregada por via oral para a redução da microbiota aeróbia intestinal no preparo do colo para cirurgia ou no tratamento do coma hepático. A dose recomendada é de 1 a 2 g/dia, mas é necessário o uso de apresentações especiais (drágeas ou cápsulas) para proteger a droga da ação do suco ácido do estômago.

A gentamicina é utilizada impregnada em cimento ortopédico e em pérolas de metacrilato na profilaxia da infecção de artroplastia de joelho e de quadril. Nessa indicação, é empregada, em geral, associada a antibióticos também ativos contra estafilococos (cefazolina, vancomicina).

Colírios e pomadas oftálmicas contendo a gentamicina podem ser utilizados para o tratamento de infecções externas do olho (conjuntivites, blefarites) e tecidos anexos (hordéolo, dacrioadenite), causadas por estafilococos e bacilos gram-negativos.

Os efeitos colaterais observados com a gentamicina são os referidos na parte geral desse capítulo. A droga é bem tolerada por via IM. Em uso tópico, sob a forma de pomadas, pode provocar sensibilização orgânica. Deve-se ter cuidado ao usá-la em pomadas ou cremes em grandes superfícies queimadas ou lesões extensas do epitélio, pois pode ser absorvida e sofrer acumulação com as doses empregadas parenteralmente. Não deve ser utilizada em uso tópico no ouvido, sob a forma de soluções aquosas, pois pode provocar a destruição da cóclea e do sáculo se o tímpano estiver perfurado. Os principais paraefeitos da gentamicina estão relacionados a sua toxicidade. Essa pode manifestar-se sobre o rim, havendo elevação de ureia e creatinina, e alterações urinárias. A nefrotoxicidade não é, porém, frequente nos tratamentos de curta duração, estando, em geral, associada à lesão renal prévia. É reversível na maioria dos casos, com a diminuição da dose ou a suspensão da droga. Um outro fenômeno tóxico está ligado ao bloqueio neuromuscular, mais frequentemente observável após anestesia, podendo levar à insuficiência respiratória. Ocasionalmente, o bloqueio ocorre em pacientes tratados por longo tempo, surgindo manifestações de uma síndrome miastênica. Tal paraefeito é reversível com injeções de sais de cálcio. O principal efeito adverso da gentamicina está ligado a sua ototoxicidade, que aparece em cerca de 2% dos pacientes tratados. A lesão pode ser só auditiva, só vestibular, ou ambas, sendo mais frequente a alteração do ramo vestibular. O comprometimento do 8º par craniano está relacionado à dose, sendo constante quando a concentração sanguínea da droga está acima de 12 mcg/ml. É mais comum em pacientes com função renal alterada e se a droga for associada a outros antibióticos ototóxicos, ou se essas substâncias tiverem sido utilizadas previamente. A duração do tratamento com a gentamicina parece não ter relação com o surgimento da intoxicação, porém há relação com a dose total acima de 1 g em pacientes com alterações renais.

Disponibilidade da Droga

A gentamicina injetável e em creme dermatológico consta da RENAME, e está disponível em centros governamentais de atendimento à saúde. É comercializada em apresentação genérica, em ampola com 80 mg (Gentamicina®), na especialidade farmacêutica de referência Garamicina® (Schering Plough) e em medicamentos similares, nas formulações injetáveis com 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg e 280 mg. É, também, comercializada em pomada oftálmica, creme dermatológico e em pérolas para aplicação em cirurgia ortopédica. Deve ser ressaltado que as apresentações injetáveis da gentamicina contêm metilparabeno, propilparabeno, bissulfito de sódio, edetato dissódico ou EDTA como preservativos, não sendo recomendável a administração dessas apresentações por via intratecal ou intraventricular.

Tobramicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A tobramicina é um aminoglicosídeo natural, obtido de culturas de *Streptomyces tenebrarius*. Possui propriedades antimicrobianas e farmacodinâmicas semelhantes às da gentamicina. É apresentada sob a forma de sulfato. Seu espectro de ação inclui, principalmente, os bacilos gram-negativos, inclusive a *Pseudomonas aeruginosa*, sendo ativa ainda sobre estafilococos produtores ou não de penicilinase e sobre o gonococo. Não apresenta boa atividade contra os estreptococos. Sua potência antimicrobiana é comparável à da gentamicina, constituindo a tobramicina e a gentamicina os aminoglicosídeos mais ativos contra os bacilos gram-negativos sensíveis. É possível o encontro de *Pseudomonas aeruginosa* resistente à gentamicina e sensível à tobramicina, sendo menos frequente o inverso. Também raro é o encontro de exemplares de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à amicacina e que mantêm a sensibilidade à tobramicina.

A tobramicina não é absorvida por via oral, e é administrada somente por via parenteral. Sua distribuição é semelhante à da gentamicina. Atravessa a placenta, atingindo concentração no feto superior a 20% da existente no sangue materno. Não se liga às proteínas de soro. Sua concentração liquórica é irregular e insuficiente para o tratamento das meningoencefalites por bacilos gram-negativos, a menos que seja introduzida diretamente na raque. Sua concentração biliar é pequena. A presença no leite materno é similar à da gentamicina. É eliminada por via renal, sob a forma ativa, por filtração glomerular, motivo pelo qual deve ter sua dose ou o intervalo entre as doses ajustados ao grau de insuficiência (ver Capítulo 8).

Indicações Clínicas e Doses. Efeitos Adversos

A tobramicina apresenta as mesmas indicações clínicas da gentamicina, isto é, as infecções sistêmicas ou localizadas causadas pelas enterobactérias e pela *P. aeruginosa*. Eventualmente, pode ser indicada em infecções pelo *A. baumannii*. Ocasionalmente, poderá ser prescrita em infecções estafilocócicas, embora não seja o antibiótico de primeira escolha.

A tobramicina é, tradicionalmente, empregada na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas. Da mesma maneira que os demais aminoglicosídeos, estudos atuais revelam que o regime de dose única diária da tobramicina é mais vantajoso que o regime fracionado. Dessa maneira, a droga é recomendada para pacientes hospitalizados na dose única diária de 5 mg/kg, diluída por via IV. Também em recém-nascidos e pacientes com imunodepressão pode-se administrar o mesmo regime. Em pacientes com integridade circulatória, a droga pode ser dada por via IM, sendo pouco dolorosa a injeção. Nos casos de choque ou síndromes hemorrágicas ou em infecções graves, em pacientes hospitalizados, a tobramicina é administrada por via IV, diluída em solução salina ou glicosada, em infusão lenta por 30 a 60 minutos. Não é recomendável misturá-la com outras substâncias no mesmo frasco de soro, devido a possíveis interações químicas. Seu uso associado com heparina resulta em precipitação no frasco do soro, desconhecendo-se se o mesmo ocorre no interior do organismo. A droga tem ação sinérgica com os antibióticos beta-lactâmicos. Entretanto, sofre notável inativação química, quando combinada à carbenicilina ou à ticarcilina. Essa interação ocorre mesmo em pacientes com função renal normal, podendo haver perda de 30% da atividade da tobramicina se for empregada em associação com a carbenicilina ou a ticarcilina.

Os mesmos efeitos colaterais referidos para os demais aminoglicosídeos aplicam-se à tobramicina, não havendo diferença na toxicidade renal ou neural desse antibiótico em relação à gentamicina. Seu uso, associado à cefalotina, aumenta o risco de lesão renal.

Disponibilidade da Droga

O sulfato de tobramicina é disponível em ampolas para uso IM e IV. A apresentação contém fenol, EDTA e bissulfito de sódio como preservativos, os quais podem causar reações tóxicas se o produto for injetado por via intratecal ou intraventricular. A especialidade farmacêutica Tobramina® (Eli Lilly)

é apresentada em ampolas com 75 mg e 150 mg. A droga é, também, apresentada em pomadas e soluções oftálmicas, existindo uma apresentação de solução oftálmica genérica (Tobramicina®).

Amicacina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A amicacina é um aminoglicosídeo semissintético, derivado da canamicina, um aminoglicosídeo natural, atualmente obsoleto. É apresentada sob a forma de sulfato. Suas propriedades antimicrobianas a diferenciam dos demais aminoglicosídeos por ser resistente à inativação pela maioria das enzimas produzidas pelas enterobactérias e pela *Pseudomonas aeruginosa*. Assim, a amicacina só é inativada de maneira relevante pela aminoglicosídeo-6-acetiltransferase, enzima produzida principalmente por amostras de *E. coli* e *Pseudomonas*, não sendo afetada de maneira constante pelas demais enzimas, que, habitualmente, inativam outros antibióticos. Essa propriedade faz com que seja ativa sobre a maioria das amostras resistentes à gentamicina, à tobramicina e à netilmicina. Mais recentemente, foi descrita uma nova enzima, a 4-nucleotidil(adenil)-transferase, produzida por *E. coli, Klebsiella* e *P. aeruginosa*, capaz de inativar a amicacina e a tobramicina, sem afetar a gentamicina.

Considerando-se que, com progressiva frequência, os bacilos gram-negativos hospitalares adquiriram resistência aos aminoglicosídeos, a amicacina passou a ser mais utilizada na terapêutica de infecções hospitalares por esses microrganismos e no tratamento de infecções no hospedeiro imunocomprometido. Essa utilização mais continuada da amicacina fez com que aumentasse, também, a resistência a esse antibiótico, particularmente notável em hospitais brasileiros.

O espectro de ação da amicacina é similar ao dos demais aminoglicosídeos, mostrando boa atividade também contra o *M. tuberculosis* e o *M. avium-intracellare*. Recentemente, vem sendo experimentada uma formulação lipossomal da amicacina, a qual poderia ser menos tóxica e ter elevada atividade contra *M. tuberculosis, M. avium-intracellulare* e bacilos gram-negativos, inclusive microrganismos resistentes. Esse produto encontra-se ainda em ensaios clínicos.

A farmacocinética da amicacina é semelhante à da gentamicina. O antibiótico não é absorvível por via oral, só o sendo por via parenteral. A droga atravessa a placenta, atingindo concentração no feto correspondente a 20% a 30% daquela presente no sangue materno, o que, em geral, é suficiente para a ação contra bactérias que venham a infectar o feto. Entretanto, a concentração no líquido amniótico é muito baixa, inferior a 10% da do sangue materno, não sendo adequada para a terapêutica de amnionites. Nesses casos, é necessária a injeção da droga na cavidade uterina. Sua concentração no leite materno é de cerca de 35% da existente no sangue materno. Embora não seja absorvida por via oral, a quantidade excretada no leite pode provocar modificações na microbiota intestinal do lactente e causar diarreia. Não atinge níveis adequados no liquor.

A amicacina não se liga às proteínas séricas. Distribui-se, de modo similar, à gentamicina, e é eliminada por via renal por filtração glomerular. Nos pacientes com insuficiência renal, o intervalo entre as doses deve ser alongado, conforme referido no Capítulo 8.

Indicações Clínicas e Doses. Efeitos Adversos

A amicacina está indicada nas infecções graves determinadas por bacilos gram-negativos e o estafilococo. Contra esse último germe não é a droga de primeira escolha, mas está indicada, associada à cefalotina ou à oxacilina, nas graves estafilococcias resistentes à penicilina G. Nas pneumonias e sepse estafilocócicas, recomenda-se que a associação da amicacina com o beta-lactâmico seja mantida durante os três ou cinco dias iniciais da terapêutica. Também nos casos de endocardite estafilocócica, sobretudo nos pacientes usuários de drogas que apresentem endocardite direita, e nos enfermos com próteses valvares, a amicacina deve ser mantida por cinco dias, sendo conveniente a associação da rifampicina como terceira droga. Em relação às infecções por *P. aeruginosa*, a amicacina constitui o antibiótico de escolha nos locais em que há resistên-

cia à gentamicina, utilizada em associação com antibióticos beta-lactâmicos com ação antipseudomonas. No paciente granulocitopênico febril, a amicacina pode ser utilizada na terapêutica empírica, em associação com uma cefalosporina da terceira geração. Também em pacientes com sepses por provável agente gram-negativo e nas pneumonias nosocomiais, a amicacina pode ser utilizada ao início do tratamento em associação com um antibiótico beta-lactâmico ativo contra bacilos gram-negativos.

As indicações clínicas da amicacina seguem, portanto, as da gentamicina: sepse, pneumonias, infecções urinárias, colecistites, abscessos e outras infecções determinadas pelas enterobactérias e pela *Pseudomonas aeruginosa*. Seja por via IM ou IV, a droga não tem indicação em meningoencefalites, por não atingir concentração adequada no liquor.

Estudos atuais indicam que a amicacina pode ser empregada em dose única diária, apresentando eficácia comparável ou superior ao regime de duas doses diárias. Como já referido na parte geral desse capítulo, o fundamento desse método de administração do antibiótico está no longo efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos e em uma ação bactericida rápida da amicacina ao ser empregada em dose elevada.

A amicacina é prescrita na dose de 15 mg/kg/dia, podendo ser administrada em regime de dose única diária ou fracionada de 12/12 horas. Eventualmente, em casos de particular gravidade, a dose diária pode alcançar 25 mg/kg, com a dose máxima de 1,5 g por dia. Em pacientes chocados e com síndromes hemorrágicas, ou quando se utiliza o regime de dose única diária para o tratamento de infecções sistêmicas por bacilos gram-negativos, esse antibiótico deve ser administrado por via IV, diluído em solução salina ou glicosada, em infusão gota a gota, durante 30 a 60 minutos (em adultos, dilui-se em 50 a 100 ml). Não se deve misturar outras substâncias nos frascos contendo a amicacina, devido a possíveis interações químicas. Em pacientes com infecções urinárias, a droga é fracionada de 12/12 horas por via IM, havendo relatos de eficácia em 80% a 90% de pacientes com infecção urinária com a dose única diária de 500 mg (adultos).

Os mesmos efeitos colaterais registrados para os demais aminoglicosídeos aplicam-se à amicacina. A droga é, em geral, bem tolerada à injeção IM.

Disponibilidade da Droga

A amicacina consta da RENAME, e está disponível em hospitais públicos, apresentada como sulfato de amicacina em ampolas para uso IM e IV. É comercializada em apresentação genérica em ampolas com 125, 250 e 500 mg (Sulfato de Amicacina®). É, também, disponível na especialidade farmacêutica de referência Novamin® (Britol-Myers Squibb), em ampolas com 125, 250 e 500 mg, e em medicamentos similares.

Netilmicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A netilmicina é um aminoglicosídeo semissintético derivado da sisomicina, um aminoglicosídeo natural. Tem espectro de ação similar à gentamicina. Enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*, em geral, têm resistência cruzada com a gentamicina; eventualmente, algumas estirpes resistentes à gentamicina e à tobramicina podem ser erradicadas pela netilmicina. Com frequência, os microrganismos resistentes à netilmicina mostram-se sensíveis à amicacina. Sua potência antimicrobiana contra enterobactérias sensíveis é semelhante à da gentamicina, mas é menor do que a desse antibiótico contra a *Pseudomonas aeruginosa*. Como os demais aminoglicosídeos, tem ação contra estafilococos e age sinergicamente com penicilinas contra estreptococos e enterococos.

A farmacocinética da netilmicina é semelhante à da gentamicina. A concentração na bile e no liquor é baixa. Elimina-se por via renal, por filtração glomerular. Nos pacientes com insuficiência renal, recomenda-se o ajuste da dose conforme referido no item farmacocinética da parte geral desse capítulo. Em pacientes sob hemodiálise, a netilmicina é retirada em cerca de 60%, o que recomenda a administração de uma dose de 2 mg/kg ao final de cada sessão dialítica, para a manutenção do nível sérico.

Indicações Clínicas e Doses. Efeitos Adversos

A netilmicina tem indicação nas infecções causadas por enterobactérias e por *Pseudomonas aeruginosa*, mostrando-se eficaz nas pneumonias, infecções urinárias, osteomielites e sepses causadas por esses germes.

Tem ação sinérgica com os antibióticos beta-lactâmicos. É administrada por via IM na dose de 3 a 7 mg/kg/dia, fracionada, de 8/8 ou 12/12 horas, ou em dose única diária. Por via intravenosa, o medicamento é usado na mesma dose, devendo ser diluído em solução salina ou glicosada e aplicado gota a gota em 30 minutos (em adultos, dilui-se em 50 a 100 ml). Essa via está indicada em casos de alta gravidade e em pacientes chocados ou com discrasia sanguínea, utilizando-se, preferentemente, o regime de dose única diária.

Os efeitos colaterais da netilmicina são semelhantes aos encontrados com os demais aminoglicosídeos, parecendo não haver diferença significativa quanto à toxicidade desse aminoglicosídeo em relação aos demais.

Disponibilidade da Droga

A netilmicina já foi disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Netromicina® (Schering Plough), em ampolas contendo 150 mg, sob a forma de sulfato de netilmicina, para uso IM e IV. Atualmente, foi descontinuada.

Espectinomicina

A espectinomicina, conhecida inicialmente por actinospectacina, é o único representante do grupo que, em verdade, não é um aminoglicosídeo, sendo, contudo, um aminociclitol. Sua concentração inibitória mínima sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, em geral, é elevada, refletindo a pequena potência desse antibiótico. Mostra boa atividade contra *N. gonorrhoeae* e *Haemophilus ducreyi*, embora já haja o registro de cepas do gonococo resistentes. Não é absorvida por via oral, somente por via parenteral. Elimina-se por filtração glomerular, sofrendo concentração urinária. Essa propriedade faz com que a droga possa ser indicada na terapêutica de infecções urinárias.

A aplicação prática da espectinomicina reside no tratamento da blenorragia, como uma alternativa terapêutica na uretrite gonocócica e na gonococcemia. Não oferece segurança de uso na faringite gonocócica. É, também, eficaz no tratamento do cancroide. Na uretrite gonocócica, é utilizada em dose única de 2 g para o homem e 4 g para a mulher, em injeção intramuscular. Na infecção disseminada pelo gonococo, é recomendada na dose de 4 g/dia, fracionada de 12/12 horas, por via IM, durante três dias. No cancroide, há referência de índice de cura de 93% utilizada na dose única de 2 g, IM. A espectinomicina já foi apresentada em frasco-ampola contendo 2 g, na especialidade farmacêutica Trobicin® (Pharmacia & Upjohn).

Neomicina

A neomicina é um aminoglicosídeo natural complexo formado por três constituintes: A, B e C. É apresentada sob a forma de sulfato, e a neomicina B é o principal componente das apresentações comerciais. É ativa contra estreptococos e estafilococos, enterobactérias e micobactérias. Não tem ação contra *Pseudomonas aeruginosa*. Como os demais aminoglicosídeos, não é, praticamente, absorvida por via oral, e é utilizada por essa via somente para uma ação local sobre as bactérias intestinais. Devido a acentuada nefrotoxicidade e ototoxicidade, levando à surdez irreversível, foi abandonado o seu emprego por via parenteral. Na atualidade, a neomicina é empregada somente por via oral e uso tópico. Por via oral, está indicada ao tratamento de infecções intestinais causadas por *Shigella* e *E. coli*, no tratamento do coma hepático, visando à redução da microbiota gram-negativa intestinal, e na redução dessa microbiota em pacientes submetidos à cirurgia do colo, visando à profilaxia da infecção pós-operatória. Em uso tópico, sob a forma de pomadas, cremes e soluções, a neomicina está indicada em feridas superficiais infectadas, conjuntivites e otites externas causadas por estafilcocos.

No tratamento de infecções intestinais, a dose recomendada é de 30 a 50 mg/kg/dia,

fracionada de 6/6 horas. Deve-se atentar para o fato de que a maioria dos produtos comerciais existentes em nosso meio apresenta doses baixas de neomicina, associada a sulfas e substâncias antidiarreicas, de discutível valor terapêutico. No tratamento do coma hepático e no preparo do colo para cirurgia, a dose recomendada é de 100 mg/kg/dia. Em uso tópico, a droga será aplicada quatro a seis vezes ao dia.

O uso oral da neomicina pode provocar náuseas, vômitos e diarreia, consequente à intolerância ou a distúrbios da flora intestinal e superinfecções. Com o uso tópico, manifestações de hipersensibilidade podem surgir. Embora a neomicina seja muito pouco absorvida por via oral (cerca de 3%), deve ser usada com cuidado em pacientes com insuficiência renal, pois, nesses doentes, há perigo de acúmulo. Da mesma maneira, a neomicina deve ser usada com precaução em aplicação tópica sobre queimaduras ou ferimentos extensos, devido a sua maior absorção e risco de toxicidade renal ou auditiva.

Além de sua indicação como antimicrobiano, a neomicina tem sido utilizada por via oral, para reduzir o nível do colesterol sanguíneo. Essa ação resulta da interferência do antibiótico sobre a microbiota intestinal que atua no metabolismo do colesterol. As bactérias intestinais, por ação enzimática da 7-alfa-deidroxilase, transformam os ácidos biliares primários (ácidos cólicos) em ácidos deoxicólico e litocólico, os quais participam na absorção do colesterol intestinal. Ao diminuir a população de bactérias produtoras da enzima, a neomicina reduz a absorção do colesterol e aumenta a excreção fecal de esteróis. Para reduzir a hipercolesterolemia, a neomicina é administrada, inicialmente, na dose de 2 g por dia, fracionada em quatro tomadas diárias, por via oral, reduzindo-se, progressivamente, a dose até 0,5 g a ser tomada uma vez ao dia ao deitar-se. Essa dose pode causar diarreia e dor abdominal em cólicas no início do tratamento, regredindo com a continuação da terapêutica. O uso do difenoxilato abrevia a duração dos paraefeitos intestinais. Em geral, não surgem efeitos adversos tóxicos ou superinfecções, mas é necessário o acompanhamento regular do paciente. O uso da neomicina pode reduzir a taxa do colesterol sanguíneo em até 33%, constituindo uma alternativa no tratamento da hipercolesterolemia do tipo II, que não responde a dietas associadas com o emprego de outros medicamentos.

Outra indicação não infecciosa da neomicina é na redução do carcinoma celular basal, devido a sua atividade inibidora da proliferação de células endoteliais e neoplásicas. É registrada a diminuição do tumor com a aplicação local de creme contendo neomicina.

No Brasil, a neomicina é apresentada isoladamente para uso oral somente sob a forma de comprimidos de 500 mg, constante na RENAME. Existem várias especialidades farmacêuticas para uso oral contendo neomicina associada aos mais diferentes fármacos. Para uso tópico, a neomicina é apresentada em pomadas, cremes, colírios, gotas nasais e soluções, frequentemente em associação com outros antibacterianos e corticoides.

Framicetina (Soframicina)

A soframicina ou framicetina é um aminoglicosídeo bastante oto e nefrotóxico em baixas concentrações sanguíneas, motivo pelo qual não é utilizado por via parenteral. No Brasil, é apresentado somente em *spray* ou comprimidos para uso tópico em infecções da boca e garganta, associado a outras substâncias medicamentosas.

Aminosidina (Paromomicina)

A aminosidina é um antibiótico aminoglicosídeo extraído de culturas de um *Streptomyces* que mostrou identidade química com a paromomicina isolada de outra espécie de estreptomiceto. A denominação atual para esses antimicrobianos é aminosidina. Além de sua ação antimicrobiana contra bacilos gram-negativos e estafilococos, a aminosidina é ativa contra protozoários, exercendo ação antiamebiana, antigiardíase e antileishmaniótica. Tem ação inibitória sobre a *Entamoeba histolytica* e sobre o *Cryptosporidium,* reduzindo a eliminação de oocistos *in vivo*. Não é absorvida por via oral, sendo utilizada por essa via no tratamento de infecções intestinais por bactérias (*Salmonella, Shigella*) e protozoários intestinais (giardíase e amebíase).

Pode ainda ser utilizada no coma hepático e na cirurgia do colo.

A aminosidina estava, praticamente, abandonada do receituário médico para as infecções sistêmicas, devido aos paraefeitos oto e nefrotóxicos observados com o seu uso. Mesmo por via oral, esse antibiótico provoca, com alguma frequência, intolerância gastrintestinal e quadros diarreicos. A droga pode, inclusive, causar síndrome de má absorção, observável mesmo com o uso de doses terapêuticas (2 g/dia), atribuída a sua ação na síntese proteica nas células intestinais. Esse efeito tóxico é reversível com a descontinuação da terapêutica. No tratamento da amebíase e da giardíase, a droga está superada por quimioterápicos de melhor ação, com menores paraefeitos e menor custo. O mesmo ocorre em relação às infecções intestinais causadas por bacilos gram-negativos.

No tratamento da criptosporidiose intestinal em pacientes com AIDS, pode causar rápida melhora, com total ou importante redução da diarreia. Porém, tem sido observado que, com a suspensão do tratamento, muitos pacientes recaem da diarreia, exigindo que se estabeleça um tratamento continuado de manutenção. Isto ocorre porque a dose habitualmente utilizada da paromomicina (25 a 50 mg/kg/dia) não erradica o *Cryptosporidium parvum*, o que só é observado com doses de 200 a 400 mg/kg/dia. Esse regime de doses elevadas é impraticável em seres humanos, devido ao risco de toxicidade sistêmica pela absorção do antibiótico e pela enteropatia tóxica causada pela droga. Habitualmente, a aminosidina é administrada na criptosporidiose, em pacientes adultos, na dose de 500 mg, de 6/6 horas. O tratamento é mantido por duas a quatro semanas e, em seguida, estabelece-se a dose de manutenção de 500 mg, de 12/12 horas. Em geral, os pacientes com AIDS toleram o emprego da droga, podendo ocorrer queixas de náuseas, vômitos e vertigem em alguns pacientes.

Atualmente, a aminosidina constitui-se em uma alternativa para o tratamento de pacientes com leishmaniose visceral e tegumentar, especialmente aqueles que não podem receber terapia antimonial ou nos quais o agente causal é resistente aos antimoniais. Estudos controlados revelam índices de cura acima de 90%, sem recaídas, com a administração da aminosidina na dose de 15 a 20 mg/kg/dia, por via IM, em dose única diária, durante 21 dias, podendo ser necessária uma segunda série da droga após um intervalo de três semanas. Os ensaios com a aminosidina na terapêutica do calazar não têm mostrado toxicidade significante, havendo boa tolerabilidade e baixa ocorrência de nefro e ototoxicidade. A eficácia desse aminoglicosídeo na leishmaniose tegumentar é menor.

A aminosidina já foi comercializada no Brasil, mas sua produção foi suspensa. O produto é fabricado no exterior, onde é conhecido como Gabromicina® e Humatin®, podendo ser obtido por meio de empresas de importação de medicamentos. Pode, também, ser conseguido em farmácias de manipulação.

Arbecacina

A arbecacina é um aminoglicosídeo semissintético derivado da canamicina B, um aminoglicosídeo natural. Apresenta atividade antimicrobiana contra bacilos gram-negativos e bactérias gram-positivas, mas sua potência contra a *Pseudomonas aeruginosa* é menor do que a da gentamicina. Esse antibiótico apresenta marcada atividade contra estafilococos sensíveis e resistentes à meticilina e à oxacilina, bem como contra estafilococos sensíveis e resistentes à gentamicina e à tobramicina, sendo, ainda, ativo contra estafilococos resistentes à vancomicina e à teicoplanina. A arbecacina não sofre inativação pela maioria das enzimas produzidas por microrganismos resistentes, que inativam a gentamicina e a tobramicina. Sofre inativação pela enzima APH (2”), mas o resultado da inativação é mínimo, correspondendo a 17% ou menos da inativação da gentamicina. Em estudos realizados no Japão, *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, gentamicina, ofloxacino, amicacina e eritromicina só mostraram resistência à arbecacina em 2% das amostras. Além de sua ação antimicrobiana, a droga tem propriedades imunomoduladoras, estimulando a fagocitose de estafilococos por células fagocitárias, ativando a liberação de interleucina-1-alfa e aumentando a geração de oxigênio em células fagocíticas.

A arbecacina é amplamente utilizada no Japão, para o tratamento de infecções estafilocócicas resistentes à meticilina (sepses, pneumonias, infecções de pele e subcutâneo), alcançando índices de cura em torno de 70%. Em associação com a ampicilina, mostra-se ativa contra *Enterococcus faecium*. A associação pode, inclusive, mostrar ação contra enterococos resistentes à ampicilina isolada e à vancomicina. É administrada por via IM ou IV, distribuindo-se, principalmente, nos rins e pulmões. Efeitos adversos são referidos com o seu em uso em 5% a 6% dos pacientes, incluindo alterações da função renal.

A arbecacina tornou-se conhecida nos países ocidentais com a descrição de seu emprego, no primeiro caso, registrado de resistência intermediária do *S. aureus* à vancomicina, ocorrido no Japão. A droga está disponível em ampolas com 100 mg em 2 ml e 75 mg em 1,5 ml. A dose recomendada em adulto é de 75 a 100 mg, a cada 12 horas, por via IM ou IV. Em crianças, utiliza-se a dose de 4 a 6 mg/kg/dia. O produto é disponível no Japão e na Coreia, com o nome de marca Habekacin® e Arbeka®.

BIBLIOGRAFIA

Aminoglicosídeos em Geral

1. Adams HR. Direct myocardial depressant effects of gentamicin. Eur J Pharmacol 1975;30:272-79.
2. Argov Z et al. Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. N Engl J Med 1979;301:409-13.
3. Aubry M, Pialoux O. Les accidents cochléo-vestibulaires des medications antibiotique. Rev Neurol (Paris) 1959;100:706-34.
4. Ballantyne J. Ototoxicity: a clinical review. Audiology 1973;12:325-26.
5. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside toxicity and relation to dose regimen. Adverse Drug React Toxicol Rev 1994;13:207-34.
6. Barclay ML et al. Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? Clin Pharmacokinet 1999;36:89-98.
7. Brummett RE, Fox KE. Aminoglycoside-induced hearing loss in humans. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:797-800.
8. Cabrera J et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Gastroenterology 1982;82:97-105.
9. Carraro Eduardo JC et al. Effect of sex hormones on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. Braz J Med Biol Res 1993;26:653-62.
10. Chang MJ, Escobedo M, Anderson DC, Hillman L, Feigin RD. Kanamycin and gentamicin treatment of neonatal sepsis and meningitis. Pediatrics 1975;56: 695-99.
11. Chuck SK et al. National survey of extended-interval aminoglycoside dosing. Clin Infect Dis 2000;30:433-39.
12. Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. Microbiol Rev 1987;51:341-50.
13. Dejace P, Klastersky J. Comparative review of combination therapy: two beta-lactams versus beta-lactam plus aminoglycoside. Am J Med 1986;80(Suppl 6B):29-38.
14. Dowell D, Kirkcaldy RD. Effectiveness of gentamicin for gonorrhoea treatment: sistematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect 2012;88:589-94.
15. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. Infect Dis Clin North Am 2000;14:475-87.
16. Fosse T et al. Étude in vitro des associations entre céphalosporines de troisieme genération et aminosides sur les entérobactéries. Pathol Biol (Paris) 1983;31:483-87.
17. Gerding DN, Larson TA. Aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli during increased amikacin use. Am J Med 1985;79 (Suppl 1A):1-7.
18. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 307.
19. Glew RH, Pavu K. Stability of gentamicin, tobramycin and amikacin in combination with four ß-lactam antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1983;24:474-77.
20. Hayani K et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. J Pediatr 1997;131(1-part 1):76-80.
21. Hosech SR. Research on possible future treatment options for gonorrhea. Catie News 14 march 2012. Disponível em http://www.catie.ca/en/printpdf/catie-news/2012-03-14/research-possible-future-treatment-options-gonorrhea.Acesso agosto 2013.
22. Holtzman JL. Gentamicin and neuromuscular blockade. Ann Intern Med 1976;84:55.
23. Isaksson B et al. Postantibiotic effect of aminoglycosides on gram-negative bacteria evaluated by a new method. J Antimicrob Chemother 1988;22:23-33.
24. Kamanga G et al. Viewpoint:Gentamicin for treatment of gonococcal urethritis in Malawi. Malawi Med J 2010; 22(3):163-64.
25. Jackson GG, Arcieri G. Ototoxicity of gentamicin in man. J Infect Dis 1971;124(Suppl):S130.
26. Karney W et al col. Comparison of five aminocyclitol antibiotics in vitro against Enterobacteriaceae and Pseudomonas. Antimicrob Agents Chemother 1973;3:338-42.
27. Kirkpatrick CMJ et al. Once-daily aminoglycoside therapy: potential ototoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:879-80.
28. Kotra LP et al. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3249-56.
29. Lacy MK et al. The pharmacodynamics of aminoglicosides. Clin Infect Dis 1998;27:23-27.
30. Lee EL et al. Intraventricular chemotherapy in neonatal maningitis. J Pediatr 1977;91:991-95.

31. Lerner SA et al Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. Am J Med 1986;80 (Suppl 6B):98-104.
32. Lietman PS. Aminoglycosidies and spectinomycin: aminocyclitols. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1985. p. 192.
33. Matzke GR et al. Controlled comparison of gentamicin and tobramycin nephrotoxicity. Am J Nephol 1983;3:11-17.
34. McCracken Jr GH et al. Intraventricular therapy in gram-negative bacillary meningits of infancy. Lancet 1980;1:787-91.
35. McKay RJ Jr. et al. Reactions to intrathecal streptomycin. JAMA 1951;147:818-21.
36. McLaughlin JE, Reeves DS. Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicilin. Lancet 1971;1:261-64.
37. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1003-12.
38. Mingeot-Leclercq MP et al. Aminoglycosides: activity and resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:727-37.
39. Mollaret P, Dupont VS. Accidents nerveux des antibiotiques. Rev Neurol (Paris) 1959;100:634.
40. Moore RD et al Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. J Infect Dis 1984;149:23-30.
41. Noone P. Aminoglycosides. Br Med J 1978;2:549-52.
42. Phillips I. Aminoglycosides. Lancet 1982;2:311-14.
43. Phillips I, Shannon K. Aminoglycoside resistance. Br Med Bull 1984;40:28-35.
44. Rinehart Jr KL. Comparative chemistry of the aminoglycoside and aminocyclitol antibiotics. J Infect Dis 1969;119:345-50.
45. Rybak MJ et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1549-55.
46. Sader HS et al. Results of the 1997 SENTRY antimicrobial surveillance program in three brazilian medical centers. Braz J Infect Dis 1999;3:63-79.
47. Sande MA, Overton JW. In vivo antagonism between gentamicin and chloramphenicol in neutropenic mice. J Infect Dis 1973;128:247-250.
48. Schatz A; Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Proc Soc Exper Biol Med 1944;55:68-69.
49. Siegenthaler WE et al. Aminoglycoside antibiotic in infectious diseases- An overview. Am J Med 1986;80(Suppl 6B):2-14.
50. Tam VH et al. Once-daily aminoglycosides in the treatment of gram-positive endocarditis. Ann Pharmacother 1999;33:600-06.
51. Tavares W. Antimicrobianos na gravidez. Folha Med (Br) 1984;89:413-21.
52. Waksman SA. Streptomycin: background, isolation, properties and utilization. Science 1953;118:259-66.
53. Webster JC et al. Ototoxicity of topical gentamicin in the cat. J Infect Dis 1971;124(Suppl):S138.
54. Weinstein L. Streptomycin, gentamicin and other aminoglycosides. In: Goodman LS & Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed. New York: MacMillan Publ, 1975.
55. Wirt TC et al Intraventricular administration of amikacin for complicated gram-negative meningitis and ventriculitis. J Neurosurg 1979;50:95-99.

Estreptomicina

1. Bogen E. Laboratory aspects of streptomycin. JAMA 1949;140:469-73.
2. Brown HA, Hinshaw HC. Toxic reations of streptomycin on the eighth nerve apparatus. Proc Staff Meet May Clin (Mayo Clin Proc) 1946;21:347-52.
3. Canetti G, Grumbach F. Modalités de pénetration de la streptomycine dans les lesions nécrotiques de la tuberculose pulmonaire. CRS Soc Biol Paris 1956;150:1136-40.
4. Heck WE e col. Auditory ototoxicity in tuberculosis patients treated with dihydrotreptomycin. JAMA 1963;186:18-20.
5. Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary study. Proc Staff Meet Mayo Clin (Mayo Clin Proc) 1945;20: 313-18.
6. Jawetz E, Somme M. Penicillin-streptomycin treatment of enterococcal endocarditis. N Engl J Med 1966;274:710-15.
7. Kritski AL e col. Tuberculose – do ambulatório à enfermaria. 2ª ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 2000.
8. Marshall Jr EK. The absorption, distribution and excretion of streptomycin. J Pham Exper Ther 1948; 92:43-48.
9. MCDermott W et al. Streptomycin in the treatment of tuberculosis in humans. I – Meningitis and generalized hematogenous tuberculosis. Ann Intern Med 1947;27:769-82.
10. Muschenheim C et al. Streptomycin in the treatment of tuberculosis in man. II-pulmonary tuberculosis. Ann Intern Med 1947;27:989-1027.
11. Riches HRC. Streptomycin reactions: their characteristic features, incidence, etiology and means of prevention. Br J Tubercul 1954;48:298-307.
12. Robson JM, Sullivan FM. Antituberculosis drugs. Pharmacol Rev 1963;15:169-223.
13. Solera J et all. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to Brucella melitensis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2061-67.
14. Waksman SA et al. Isolation of antibiotic substances from soil micro-organisms, with special reference to streptothricin and streptomycin. Proc Staff Meet Mayo Clin (Mayo Clin Proc) 1944;19:537-48.

Gentamicina

1. Bulger RJ et al. Laboratory and clinical studies of gentamicin. Ann Intern Med 1963;59:593-604.

2. El Bakri F et al. Once-daily versus multiple-daily gentamicin in empirical antibiotic therapy of febrile neutropenia following intensive chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2000;45:383-86.
3. Eveillard M et al. Effectiveness of gentamicin-impregnated cement in the prevention of deep wound infection after primary total knee arthroplasty. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:778-80.
4. Gyselynck AM et al. Pharmacokinetics of gentamicin. J Infect Dis 1971;124(Suppl):S70-73.
5. Holtzman JL. Gentamicin and neuromuscular blockade. Ann Intern Med 1976;84:55.
6. Josefsson G et al. Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips. Clin Orthop Relat Res 1990;(253):173-8.
7. Klein JO et al. Gentamicin in serious neonatal infections. J Infect Dis 1971;124(Suppl):S224-27.
8. Korzeniowski O et al. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts. Ann Intern Med 1982;97:456-503.
9. Marcinko DE et al. Gentamicin-impregnated PMMA beads: an introduction and review. J Foot Surg 1985;24:116-21.
10. McCracken GH Jr et al. Pharmacologic evaluation of gentamicin in newborn infants. J Infect Dis 1971;124(Suppl):S214-23.
11. Reyes MP et al. Synergy between carbenicillin and an aminoglycoside (gentamicin or tobramycin) against Pseudomonas aeruginosa isolated from patients with endocardites. J Infect Dis 1979;140:192-201.
12. Shulman JA et al. Colonization with gentamicin resistant P. aeruginosa in a burn unit. J Infect Dis 1971;124 (Suppl):S18-22.
13. Springer BD et al. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2004;(427):47-51.
14. Torda T. The nature of gentamicin-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 1980;52:325-29.
15. Watanabe I et al. Neurotoxicity of intrathecal gentamicin. Ann Neurol 1978;4:564-72.
16. Wininger DA et al. Antibiotic-impregnated cement and beads for orthopedic infections. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2675-9.

Tobramicina

1. Brogden RN et al. Tobramycin: a review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1976;12:166-200.
2. Buisson Y et al. Nosocomial outbreaks due to amikacin-resistant tobramycin-sensitive Acinetobacter species: correlation with amikacin usage. J Hosp Infect 1990;15:83-93.
3. Coca A et al. Tobramycin nephrotoxicity. A prospective study. Postgrad Med J 1979;55:791-96.
4. Finland M, Neu HC (ed.). Tobramycin symposium. J Infect Dis 1976;134 (Suppl) august 1976 (coleção de trabalhos).
5. Houang ET, McKay-Ferguson E. Activities of tobramycin and amikacin against gentamicin-resistant gram-negative bacilli. Lancet 1976;1:423-26.
6. Klastersky J et al. Comparative study of tobramycin and gentamicin with special reference to anti-pseudomonas activity. Clin Pharmacol Ther 1973;14: 101-11.
7. Magalhães M, Veras A. Ineficácia da tobramicina in vitro sobre Pseudomonas gentamicina-resistentes. Rev Microbiol (S. Paulo) 1976;7:4-7.
8. Neu HC. Tobramycin: an overview. J Infect Dis 1976;134(Suppl):S3-18.
9. Neu HC, Bendush CL. Ototoxicity of tobramycin: a clinical overview. J Infect Dis 1976;134(Suppl): S206-18.
10. Smith CR et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. N Engl J Med 1980;302:1106-09.
11. Tobias JS et al. Severe renal dysfunction after tobramycin/cephalotin therapy. Lancet 1976;1:425.

Amicacina

1. Acar JF et al. (ed.) Decision-making in aminoglycoside therapy. J Antimicrob Chemother 1981;8(Suppl A):1-156 (coleção de trabalhos).
2. Buisson Y et al. Nosocomical outbreaks due to amikacin-resistant tobramycin-sensitive Acinetobacter species: correlation with amikacin usage. J Hosp Infect 1990;15:83-93.
3. Davey PE et al. (ed.). Once daily amikacin. J Antimicrob Chemother 1991;27(Suppl C):1-152 (coleção de trabalhos).
4. Eortc. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. N Engl J Med 187;317:1692-98.
5. Gerding DN, Larson TA. Aminoglycoside resistance in Gram-negative bacilli during increased amikacin use. Am J Med 1985;79(Suppl 1A):1-7.
6. Houang ET, McKay-Ferguson E. Activities of tobramycin and amikacin against gentamicin-resistant gram-negative bacilli. Lancet 1976;1:423-4.
7. Krivoy N et al. Pharmacokinetic analysis of amikacin twice and single daily dosage in immunocompromised pediatric patients. Infection 1998;26:396-98.
8. Meyer RD. Amikacin. Ann Intern Med 1981;95: 328-32.
9. Pijck J et al. Pharmacokinetics of amikacin in patients with renal insufficiency. J Infect Dis 1976;134(Suppl): S331-41.
10. Tally FP, Gorbach SL. Amikacin therapy of gram-negative bacteremia. Am J Med 1977;62:936-39.
11. Trujilo H et al. Clinical and laboratory studies with amikacin in newborns, infants and children. J Infect Dis 1078;134(Suppl):S406-11.
12. Wirt TC et al. Intraventricular administration of amikacin of complicated gram-negative meningitis and ventriculitis. J Neurosurg 1979;50:95-99.
13. Yow MD. An overview of pediatric experience with amikacin. Am J Med 1977;62:954-58.

Netilmicina

1. Baranski MC et al. Tratamento de doenças infecciosas bacterianas diversas com um novo antibiótico aminoglicosídico netilmicina. Arq Bras Med 1982;56:45-48.
2. Bock BV et al. Prospective comparative study of efficacy and toxicity of netilmicin and amikacin. Antimicrob Agents Chemother 1980;17:217-25.
3. Buckwold FJ et al. Clinical efficacy and toxicity of netilmicin in the treatment of gram-negative infections. Can Med Ass J 1979;120:161-67.
4. Chadwick P et al. Activity of netilmicin compared with those of gentamicin and tobramycin against enterobacteria and Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1977;12:301-07.
5. De Vries PJ et al. Prospective radomized study of once-daily versus thrice-daily netilmicin regimens in patients with intraabdominal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990;9:161-68.
6. Humbert G et al. Pharmacokinetics of netilmicin in the presence of normal and impaired renal function. Antimicrob Agents Chemother 1978;14:40-44.
7. Klastersky J et al. Clinical and bacteriological evaluation of netilmicin in Gram-negative infections. Antimicrob Agents Chemother 1977;12:503-09.
8. Noonne M et al. Prospective study of amikacin versus netilmicin in the treatment of servere infection in hospitalized patients. Am J Med 1989;86:809-13.
9. Siegel JD et al. Pharmacokinetic properties of netilmicin in newborn infants. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:246-53.
10. Ter Braak EW et al. Once-daily dosing regimens for aminoglycoside plus ß-lactam combination therapy of serious bacterial infections: comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. Am J Med 1990;89:58-66.
11. Yap BS et al. Clinical pharmacology of netilmicin. Antimicrob Agents Chemother 1977;12:717-20.

Espectinomicina

1. Bala M et al. First case of spectinomycin resistant Neisseria gonorrhoeae isolate in New Delhi, India. Sex Transm Infect 2005;81:186-7.
2. Holloway WJ, Scott EG. Actinospectacin. Clin Med 1963;70:1479-82.
3. Panikabutra K et al. Randomised comparative study of ceftriaxone and spectinomycin in gonorrhoea. Genitourin Med 1985;61:106-8.
4. Pedersen AH et al. Spectinomycin and penicillin G in the treatment of gonorrhea. JAMA 1972;220:205-08.
5. Traisupa A et al. Treatment of chancroid with spectinomycin or co-trimoxazole. Clin Ther 1990;12:200-5.

Neomicina

1. Bosscha MA et al. The efficacy and safety of topical polymyxin B, neomycin and gramicidin for treatment of presumed bacterial corneal ulceration. Br J Ophthalmol 2004;88:25-8.
2. Cuevas P, Arrazola JM. Topical treatment of basal cell carcinoma with neomycin. Eur J Med Res 2005;10:202-3.
3. Einspruch BC, Gonzalez VV. Clinical and experimental nephropathy resulting from use of neomycin sulfate. JAMA 1960;173:809-11.
4. Greenberg LH, Momary H. Audiotoxicity and nephrotoxicity due to orally administered neomycin. JAMA 1965;194:827-28.
5. Hritcko p et al. Treatment of hypercholesterolemia with oral neomycin. Am J Health Syst Pharm 1999; 56:2227-9.
6. Jacobson ED, Faloon WW. Mal-absorptive effects of neomycin in commonly used doses. JAMA 1961;175:187-90.
7. Johnson CA. Hearing loss following the application of topical neomycin. J Burn Care Rehabil 1988;9:162-4.
8. Macdonnald RH, Beck M. Neomycin: a review with particular reference to dermatological usage. Clin Exp Dermatol 1983;8:249-58.
9. Powell LW Jr, Hooker JW. Neomycin nephropathy. JAMA 1956;160:557-60.
10. Straus E et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology 1992;39:542-45.
11. Webber BM. Respiratory arrest following intraperitoneal administration of neomycin. Arch Surg 1957;75:174-76.

Framicetina (Soframicina)

1. Ghione M et al. Antibióticos aminosídios. Antib Y Quimiot 1971;1:143-54.
2. Keating MJ, Penington DG. Profilaxis against septicemia in acute leukemia: the use of oral framycetin. Med J Aust 1973;2:213-17.
3. Maccabe AF. Current therapeutics. Framycetin. Practitioner 1959;182:628-34.
4. Renou G et al. Surdité bilaterale due a la framycetine utilisee par voie locale. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1978;95:691-94.
5. Ryan P et al. The effect of oral framycetin upon colon flora and upon abscess formation about colon wounds in dogs. Aust N Z J Surg 1969;39:103-07.

Aminosidina (Paromomicina)

1. Almeida W. Ação amebicida da aminosidina. Hospital (Rio) 1961;59:947.
2. Bissuel F et al. Paromomycin: an effective treatment for cryptosporidial diarrhea in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994;18:447-49.
3. Castro C et al. Eficácia do sulfato de aminosidine na leishmaniose visceral grave, resistente ao tratamento com antimonial pentavalente. Rev Soc Bras Med Trop 1995;28:273-77.
4. Coles HMT et al. Paromomycin in the treatment of shigella and salmonella infections in children. Lancet 1960;1:944-46.
5. Galvão LO et al. Therapeutic trial in experimental tegumentary leishmaniasis caused by Leishmania (Leishmania) amazonensis. A comparative study between mefloquine and aminosidine. Rev Soc Bras Med Trop 2000;33:377-82.

6. Hewitt RG et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2000;31:1084-92.
7. Jha TK et al. Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v. sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. Br Med J 1998;316:1200-05.
8. Keusch GT et al. Malabsorption due to paromomycin. Arch Intern Med 1970;125:273-76.
9. Murray HW. Progress in the treatment of a neglected infectious disease: visceral leishmaniasis. Expert Rev Anti Infect Ther 2004;2:279-92.
10. Verdon R et al. Evaluation of high-dose regimen of paromomycin against cryptosporidiosis in the dexamethasone treated rat model. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2155-57.
11. White AC Jr et al. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. J Infect Dis 1994;170:419-24.

Arbecacina

1. Hamilton-Miller JM, Shah S. Activity of the semi-synthetic kanamycin B derivative, arbekacin, against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1995;35:865-68.
2. Hayashi I et al. Nationwide investigation in Japan on the efficacy of arbekacin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Drugs Exp Clin Res 1994;20:225-32.
3. Kak V et al. Efficacy of ampicillin plus arbekacin in experimental rabbit endocarditis caused by Enterococcus faecium strain with high-level gentamicin resistance. Antimicrob Agents Chemother 2000;44: 2545-46.
4. Okai Y, Ishizaka S. A possible immunomodulating activity of arbekacin (ABK), a newly synthesized antibiotic against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Int J Immunopharmacol 1994;16:321-27.

Glicopeptídeos e Lipopeptídeos

CAPÍTULO 15

Os antibióticos glicopeptídeos são constituídos por grandes estruturas cíclicas complexas, contendo em sua molécula aminoácidos e açúcares. A vancomicina tem uma estrutura tricíclica e a teicoplanina uma estrutura tetracíclica. Em consequência de sua conformação molecular, esses antibióticos são resistentes à ação de enzimas proteolíticas, como as beta-lactamases. E, por serem substâncias atípicas para a parede intestinal, não são absorvidos ao serem administrados por via oral, uma vez que são incapazes de utilizar o mecanismo de transporte das células do trato digestório. Também devido ao tamanho e complexidade de sua molécula, esses antibióticos não atravessam com facilidade a barreira hematoencefálica.

Os glicopeptídeos são formados pela vancomicina e pela teicoplanina, disponíveis no Brasil, pela telavancina, pela dalbavancina e pela oritavancina, novos antibióticos em lançamento para uso clínico. Essa classe de antibióticos inclui, ainda, a avoparcina, antibiótico utilizado como aditivo alimentar no ganho ponderal de animais, e as bleomicinas, com ação antitumoral. Existem vários outros componentes não utilizados, por sua toxicidade.

Os antibióticos glicopeptídeos são ativos contra bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias. Não têm atividade contra bacilos gram-negativos, bacteroides, micobactérias, treponemas, leptospiras e fungos. Embora algumas estirpes de gonococo e de meningococo mostrem-se sensíveis, esses antibióticos não são usados nas infecções por esses germes.

Os glicopeptídeos exercem efeito bactericida sobre os cocos e bacilos gram-positivos, e seu mecanismo de ação é inibir a síntese da parede celular das bactérias em multiplicação ativa, causando sua lise osmótica. Esses antibióticos agem como antagonistas competitivos da polimerização da cadeia peptidoglicana que forma a parede celular. Nos microrganismos em reprodução, formando novas paredes celulares, os glicopeptídeos fixam-se às pontes de peptídeos que ligam as unidades N-acetilglicosamina e N-acetilmurâmico-peptídeo que formam o peptidoglicano da nova parede. Dessa maneira, interrompem o processo de polimerização (formação) da parede celular. Desprovidas de parede celular, as bactérias sensíveis sofrem lise osmótica, devido à elevada pressão osmótica de seu interior. Embora a intimidade do processo seja diferente, o resultado é similar ao observado com os antibióticos betalactâmicos. Contudo, a lise osmótica ocorre de maneira mais lenta com os glicopeptídeos. Esses antibióticos fixam-se, também, à membrana citoplasmática das bactérias sensíveis, alterando sua permeabilidade seletiva. Essa propriedade explica a toxicidade desses antibióticos para os seres humanos, por poderem causar alterações de membranas em células do homem. Em concentrações subinibitórias, a vancomicina tem a propriedade de inibir a aderência das bactérias às células.

Os lipopeptídeos formam uma classe de antibióticos constituída por substâncias polipeptídicas cíclicas, contendo moléculas de ácidos graxos. A primeira substância da classe foi descoberta em 1980, a partir de culturas do *Streptomyces roseosporus*. Sobre esse protótipo foram realizadas modificações, originando derivados semissintéticos dos quais a daptomicina é o primeiro representante para uso clínico.

Os antibióticos dessa classe têm espectro de ação similar aos dos glicopeptídeos. A ação bactericida dos lipopeptídeos resulta de sua ligação à membrana citoplasmática das bactérias gram-positivas, causando despolarização da membrana, efluxo de potássio e outros íons, perda de ATP e enzimas e rápida morte do microrganismo.

GLICOPEPTÍDEOS

Vancomicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo introduzido em 1956, extraído de culturas do *Streptomyces orientalis*. No início de sua produção, o produto comercial continha cerca de 20% de uma outra substância como impureza, responsável pela maior toxicidade do produto do que a vancomicina atualmente em uso, que é mais purificada. Quando de seu surgimento, a vancomicina representava a alternativa terapêutica para as infecções causadas pelo estafilococo produtor de penicilinase e resistente à ação da penicilina G. A descoberta da meticilina e da oxacilina fez diminuir a importância médica da vancomicina, que foi relegada a um papel secundário devido a sua maior toxicidade. A partir da década de 1980, a vancomicina voltou a apresentar posição de importância na terapêutica anti-infecciosa, mercê do surgimento e disseminação dos estafilococos meticilina e oxacilinarresistentes (MRSA) e dos enterococos ampicilinarresistentes. Nos dias atuais, a importância da vancomicina cresce, por ser a alternativa principal para o tratamento de infecções graves, especialmente a meningite, causadas por pneumococos com elevada resistência às penicilinas.

Embora seja uma droga ativa sobre cocos e bacilos gram-positivos, e algumas cepas de gonococos, a vancomicina é especificamente indicada para o tratamento de infecções causadas por estafilococos, enterococos e pneumococos, seja visando a microrganismos resistentes aos beta-lactâmicos ou em pacientes com hipersensibilidade às penicilinas e cefalosporinas. Além disso, a vancomicina por via oral constitui-se em uma alternativa ao metronidazol na terapêutica da enterocolite pseudomembranosa causada pelo *C. difficile.*

A vancomicina tem efeito bactericida sobre os microrganismos sensíveis, agindo pelo mecanismo referido no início deste capítulo. A atividade bactericida contra estreptococos, pneumococos e estafilococos se faz em baixas concentrações. Contra os enterococos, porém, é necessária elevada concentração para a ação bactericida; tal concentração não é alcançada na terapêutica clínica, devido à toxicidade do antibiótico. Entretanto, quando associada à gentamicina, níveis mais baixos da vancomicina mostram atividade contra os enterococos, devido ao sinergismo de ação entre esses antimicrobianos.

A vancomicina tem boa ação contra os cocos anaeróbios *(Peptococcus, Peptostreptococcus*) e clostrídios. Entretanto, não tem potência antimicrobiana contra o *Bacteroides fragilis, B. melaninogenicus* e *Fusobacterium*. É capaz de agir contra a *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum*, em alta concentração. O efeito pós-antibiótico da vancomicina contra microrganismos gram-positivos é de 1 a 2 horas.

Resistência

Resistência adquirida à vancomicina vem sendo observada em amostras de *Enterococcus faecalis* e *E. faecium*, isoladas de material (sangue, urina, secreção peritoneal, líquido pleural, bile) de pacientes hospitalizados. Em alguns isolados, essa resistência é cromossômica e induzida, enquanto em outros está codificada em plasmídios conjugativos. Desde a década de 1990, a resistência à vancomicina é descrita em estirpes de *Staphylococcus haemolyticus, S. epidermidis* e *Staphylococcus aureus* isolados em vários países, inclusive no Brasil. Os aspectos da resistência aos glicopeptídeos entre as bactérias gram-positivas foram discutidos em maior detalhe no Capítulo sobre resistência bacteriana (Capítulo 5). A relação entre o surgimento de estirpes de enterococos resistentes à vancomicina e o uso da avoparcina como aditivo alimentar em animais fez com que o emprego desse último glicopeptídeo fosse suspenso em países da Europa. Com frequência, as bactérias gram-positivas com resistência

adquirida à vancomicina mostram-se resistentes, também, às penicilinas, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol e rifampicina, mas podem mostrar-se sensíveis à linezolida e às recentes dalbavancina, oritavancina e daptomicina. Estafilococos tolerantes à vancomicina têm sido isolados de pacientes com infecções nos quais a droga não mostrou atividade terapêutica. Registros mais recentes também referem o isolamento de pneumococos tolerantes à droga nos EUA e na Suécia.

Farmacocinética e Metabolismo

A vancomicina é muito pouco absorvida por via oral, e é administrada por esta via somente nos casos de infecção intestinal pelo *C. difficile*. Para efeito sistêmico, deve ser dada por via parenteral; mas, considerando sua ação extremamente irritante para o músculo quando aplicada em injeções intramusculares, só é recomendada sob a forma de injeções por via intravenosa, diluída em solução glicosada ou salina. Esse fármaco não deve ser administrado em cavidades serosas devido à sua ação irritante química.

Após a administração por via IV, a vancomicina distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo níveis terapêuticos nos líquidos pericárdico, pleural, sinovial e ascítico, bem como no fígado, pulmão, coração, aorta e interior de abscessos. Atinge concentração nos ossos infectados e não infectados suficiente para ação terapêutica na osteomielite estafilocócica. É pequena sua concentração na bile, mas é elevada sua concentração urinária. Ao ser administrada por via oral, atinge elevada concentração fecal. A meia-vida da vancomicina no soro sanguíneo é de 6 a 8 horas, o que permite o fracionamento da dose diária de 12/12 horas.

A vancomicina não atinge concentração no liquor de indivíduos sem meningite. Em pacientes com inflamação meníngea, níveis terapêuticos podem ser alcançados, mas há variações individuais. Por isso, recomenda-se que nos casos de meningite por bactéria sensível, se não houver resposta terapêutica em 48 horas com o uso intravenoso, a vancomicina seja administrada por via intraventricular, em doses diárias de 10 mg, em recém-nascido, e de 20 mg, em crianças maiores e adultos. Atravessa a barreira placentária, atingindo concentrações no feto e no líquido amniótico superiores a 20% da presente no sangue materno, suficientes para a ação terapêutica.

Esse antibiótico liga-se às proteínas do sangue em 10% a 55%. Não é metabolizado, eliminando-se em 24 horas por via renal, por filtração glomerular, mais de 80% da dose administrada, como droga ativa. Mínima quantidade é eliminada pela bile. Nos pacientes com insuficiência renal, a vancomicina sofre acúmulo, atingindo níveis tóxicos. Sendo assim, é necessário ajustar a administração parenteral do antibiótico, podendo o ajuste ser realizado pela diminuição da dose ou pelo maior espaçamento na sua administração. Pelo primeiro método, a dose diária de manutenção, em adultos, em miligramas, é calculada somando-se 150 + 15 vezes o *clearance* da creatinina em mililitros por minuto. Pelo outro método, administra-se 1 g a cada 36 horas, quando a creatinina sérica se situa entre 1,5 e 5 mg%, e 1 g a cada 10 a 14 dias, quando a creatinina sérica for superior a 5 mg%. Em crianças, usam-se doses proporcionais ao peso. A hemodiálise não retira quantidades apreciáveis da droga circulante; porém, a diálise peritoneal reduz a concentração sérica em 30% a 40%. Se possível, nos doentes com insuficiência renal, os níveis séricos devem ser monitorizados regularmente. Nos pacientes em uso da vancomicina por via oral, não há necessidade de ajustes na dosagem em pacientes com insuficiência renal.

Em pacientes com câncer, que desenvolvem insuficiência hepática, tem sido também observado aumento da vida média da vancomicina, podendo haver acúmulo tóxico se mantida a administração em doses habituais. Desconhece-se o mecanismo desse acúmulo, recomendando-se ajuste na dose ou fracionamento por meio da monitorização das concentrações sanguíneas.

Interações Medicamentosas

A administração da vancomicina associada a aminoglicosídeos resulta em potencialização da nefrotoxicidade e neurotoxicidade de ambas as drogas. Tal associação deve ser

evitada. Se necessária, recomenda-se que, em adultos, a dose da vancomicina não ultrapasse 500 mg a cada oito horas.

Não se deve adicionar hidrocortisona no mesmo frasco contendo a vancomicina, pois há a precipitação do antibiótico. Além do corticoide, a vancomicina é incompatível com o cloranfenicol, a meticilina e a heparina. A vancomicina não deve ser administrada por via oral juntamente com a colestiramina, no tratamento da colite pseudomembranosa. A colestiramina liga-se ao antibiótico, reduzindo, marcadamente, sua ação antimicrobiana.

Indicações Clínicas e Doses

A principal indicação da vancomicina são as infecções estafilocócicas graves em pacientes alérgicos às penicilinas e cefalosporinas, e as infecções causadas por estafilococos resistentes à meticilina e à oxacilina. Dessa maneira, está indicada nas pneumonias, osteomielites, sepses, celulites, abscessos, meningoencefalites e endocardites estafilocócicas, como uma alternativa às penicilinas e cefalosporinas. Essas mesmas indicações (com exceção das meningites) aplicam-se também à teicoplanina, como veremos a seguir.

Nas endocardites agudas de válvulas nativas adquiridas na comunidade, o tratamento empírico usualmente indicado é a associação de oxacilina (200 mg/kg/dia, fracionada de 4/4 horas) com vancomicina (15 a 20 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas).

Nas endocardites estafilocócicas, na ausência de válvulas ou outros materiais de prótese em pacientes alérgicos a beta-lactâmicos, ou causadas por cepas resistentes à oxacilina, a vancomicina é usada na dose de 30 mg/kg/dia (dose máxima de 2 g/dia), IV, fracionada de 12/12 horas, mantida por quatro a seis semanas. Na endocardite em próteses intracardíacas, causadas por estafilococos oxacilinarresistentes, a Associação Americana de Cardiologia e a Sociedade Americana de Infectologia, bem como as Sociedades Europeias de Cardiologia e de Infectologia, recomendam a associação da vancomicina com rifampicina e gentamicina (ou amicacina), objetivando o efeito sinérgico contra esse patógeno. Nessa indicação, a vancomicina é empregada por via IV, na dose máxima de 2 g/dia, fracionada de 12/12 horas; a rifampicina, na dose de 20 mg/kg/dia (dose máxima de 900 a 1.200 mg/dia), fracionada de 8/8 ou 12/12 horas, por via oral; e a gentamicina, na dose de 3 mg/kg/dia (dose máxima de 180 mg/dia), fracionada de 12/12 horas, por via IV. A vancomicina e a rifampicina serão utilizadas, pelo menos, durante seis semanas, e a gentamicina, durante duas semanas.

A vancomicina é, também, recomendada, no tratamento de endocardites causadas por estreptococos do grupo viridans ou outros estreptococos em pacientes alérgicos às penicilinas, utilizada nas doses acima referidas, durante quatro semanas. Ademais, é empregada em associação com a gentamicina para o tratamento das endocardites causadas por enterococos em pacientes alérgicos às penicilinas, ou, ainda, na endocardite por enterococos resistentes à ampicilina. Nessas circunstâncias, os dois antibióticos devem ser mantidos durante seis semanas.

Eventualmente, a vancomicina é aplicada nas infecções graves por pneumococos multirresistentes, nas meningites por flavobactérias e na profilaxia da endocardite bacteriana em pacientes alérgicos às penicilinas que requeiram esse procedimento. De maneira similar, a droga pode ser ministrada na profilaxia da infecção estafilocócica em cirurgia cardíaca, neurológica ou ortopédica, em pacientes alérgicos às penicilinas, ou, ainda, em instituições hospitalares nas quais seja elevada a incidência de estafilococos meticilinarresistentes, caso o paciente tenha sido admitido vários dias antes da cirurgia. Na meningite pneumocócica em regiões onde ocorram pneumococos com alta resistência à penicilina, a vancomicina deve ser incluída no esquema terapêutico, em associação à ceftriaxona, até que seja esclarecida a sensibilidade do microrganismo, e será mantida se for caracterizada a resistência.

A vancomicina é uma alternativa ao cotrimoxazol para o tratamento de sepse e meningites causadas por *Listeria monocytogenes*, em pacientes alérgicos às penicilinas e sulfamídicos. Nas infecções pelo *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*, a associação da rifampicina com a vancomicina é uma das alternativas terapêuticas.

A vancomicina pode ser recomendada no paciente granulocitopênico febril em associação com cefalosporinas antipseudomonas e aminoglicosídeos. Em geral, a vancomicina não integra a terapêutica empírica inicial nesses pacientes; contudo, em casos que não respondem à terapêutica antipseudomonas ou se houver dados clínicos e microbiológicos que suportem sua indicação, a droga deve ser adicionada ao esquema de tratamento.

Por fim, a vancomicina dada por via oral constitui uma alternativa no tratamento da enterocolite pelo *C. difficile*; contudo, o metronidazol é a droga de eleição nessa situação clínica.

A vancomicina é utilizada por via intravenosa na dose de 30 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas. Em adultos, habitualmente, emprega-se a dose de 1 g, de 12/12 horas, utilizando-se a dose de 1 g, de 8/8 horas, em casos de extrema gravidade, como nas meningoencefalites. Em recém-nascidos, a dose máxima é de 30 mg/kg/dia, fracionada de 8/8 ou 12/12 horas; mas, em crianças maiores, com meningoencefalite, a dose diária pode atingir 40 mg/kg. As doses devem ser diluídas em solução fisiológica (solução salina a 0,9%) ou glicosada a 5%, e gotejadas durante 30 a 60 minutos. Em adultos, o antibiótico deve ser diluído em 100 a 250 ml de solução. A administração concomitante de 20 mg de hidrocortisona diminui os efeitos colaterais sistêmicos e locais da vancomicina. Como os corticoides são incompatíveis com esse antibiótico, causando sua precipitação se adicionados ao mesmo frasco de soro, deve-se diluir a hidrocortisona em outro frasco de solução e gotejar separadamente, por meio de um tubo em Y. A heparina também causa precipitação da vancomicina se utilizada no mesmo frasco de solução. Em pacientes obesos, a dose da vancomicina deve ser calculada de acordo com o peso real do paciente.

Quando administrada em associação com os antibióticos aminoglicosídeos, a dose da vancomicina por via IV, em adultos, não deve ultrapassar 500 mg, de 8/8 horas. Em crianças, utiliza-se dose proporcional.

Por via oral, para o tratamento da colite causada pelo *C. difficile*, a vancomicina é usada na dose de 125 mg, diluída em água, de 6/6 horas, durante cinco dias. Cerca de 10% a 15% dos pacientes apresentam recaídas, que respondem ao se reinstituir a terapêutica. Nos casos de enterocolite causada por estafilococos, a dose recomendada por via oral é de 500 mg, de 6/6 horas.

Na prevenção da endocardite bacteriana ou de infecções no pós-operatório de cirurgia cardíaca ou neurológica, ou ortopédica, causadas por estafilococos, é recomendada a administração, em adultos, de uma dose de 1 g por via IV, 30 a 60 minutos antes do procedimento cirúrgico. A dose pode se repetida uma vez, após 8 a 12 horas.

Quando indicada em pacientes com meningoencefalites, pode ser necessário que a prescrição sistêmica da vancomicina seja suplementada pela administração intraventricular de uma dose empírica de 10 a 20 mg, repetida diariamente. Se possível, deve-se realizar dosagens do nível do antibiótico no liquor, de maneira a ajustar as doses para que seja mantida a concentração liquórica de 15 a 50 mcg/ml.

Em pacientes com diálise peritoneal ambulatorial contínua, recomenda-se a administração da vancomicina por via intraperitoneal, na dose inicial de 30 mg/kg, seguida da dose de 1,5 mg/kg a cada sessão dialítica. Um esquema alternativo é a administração inicial de uma dose de 15 mg/kg (1 g em adultos), por via intravenosa, seguida da mesma dose por via IV a cada sete ou dez dias. Essa indicação do antibiótico vem sofrendo revisão, devido à possibilidade de serem selecionados microrganismos resistentes.

Efeitos Adversos

A vancomicina provoca diversos efeitos colaterais devido às suas propriedades irritantes, tóxicas e alergizantes. É muito irritante quimicamente para o local da injeção, o que impede seu uso por via intramuscular. Por via IV, causa dor e flebite, motivo pelo qual deve ser empregada diluída em grandes volumes de soluções e aplicada em gotejamento lento. Febre, calafrios e sensação de formigamento pelo corpo podem acontecer se a infusão da droga for rápida.

Um efeito colateral frequente com a infusão rápida da droga é a chamada "síndrome

do homem (ou do pescoço) vermelho", caracterizada pelo surgimento de prurido, eritema, congestão e angioedema do pescoço e tórax e, raramente, choque. Essa reação é devida ao aumento da concentração de histamina no plasma, relacionado com a desgranulaçao de mastócitos e basófilos, não dependente de IgE. Ocorre com alguma frequência em adultos que recebem a dose de 1 g rapidamente por via IV, sendo menor sua ocorrência com a dose de 500 mg. Se se constatar a síndrome, deve-se suspender a infusão do medicamento e aplicar um anti-histamínico. Eventualmente, pode ser necessário o uso de um vasoconstritor, se houver hipotensão grave.

Leucopenia e eosinofilia são raras, mas erupções cutâneas podem ser verificadas em 5% dos enfermos recebendo esse fármaco. Alguns pacientes queixam-se de náuseas.

Os efeitos adversos mais importantes são a nefrotoxicidade e a ototoxicidade, podendo levar à insuficiência renal e à surdez permanente. A nefrotoxicidade é, atualmente, rara, devido à utilização de produtos comerciais mais purificados. Ocorre, sobretudo, com o emprego de altas doses, sendo reversível com a retirada do medicamento ou a diminuição da dose. A nefrotoxicidade é descrita em cerca de 5% dos enfermos que recebem a vancomicina isoladamente; mas atinge até 35% dos pacientes quando se associa um aminoglicosídeo à terapêutica. A ototoxicidade também está relacionada à administração de doses altas por tempo prolongado. Queixas de zumbido e perda de audição para sons de alta frequência precedem a instalação da surdez. A prevenção desses paraefeitos é realizada pelo uso da vancomicina nas doses recomendadas, devendo-se ter especial cuidado no ajuste da dosagem em pacientes com insuficiência renal, conforme já mencionado. O uso associado de antibióticos aminoglicosídeos aumenta o risco da nefro e ototoxicidade. Superinfecções não são comuns com o emprego da droga.

Disponibilidade da Droga

A vancomicina faz parte da RENAME, e está disponível na rede de hospitais públicos sob a forma de cloridrato, em ampolas para uso IV. É comercializada em apresentação genérica (Vancomicina®) e na especialidade farmacêutica de referência Vancocina® (Antibióticos do Brasil), em frascos-ampola com 500 mg e 1 g. Existem medicamentos similares em frasco-ampola com 500 mg.

Teicoplanina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A teicoplanina foi descoberta em 1978, a partir da fermentação do *Streptomyces teichomyceticus*, e é relacionada, do ponto de vista químico, atividade antimicrobiana e mecanismo de ação, à vancomicina. Além da vancomicina, é o único antibiótico glicopeptídico atualmente desenvolvido para uso clínico. A teicoplanina diferencia-se da vancomicina principalmente por sua farmacocinética mais favorável, apresentando meia-vida sérica mais longa, que permite sua administração em dose única diária. Ademais, provoca menor irritação química que a vancomicina, podendo ser administrada por via intramuscular, e apresenta menor toxicidade renal e auditiva.

A teicoplanina tem o mesmo espectro de ação da vancomicina, e é ativa, essencialmente, contra microrganismos gram-positivos. Sua ação antimicrobiana é exercida, inclusive, sobre as bactérias gram-positivas-problema, isto é, os estafilococos resistentes à oxacilina, os enterococos resistentes à ampicilina e os pneumococos resistentes à penicilina.

Como ocorreu com a vancomicina, descrevem-se, na atualidade, enterococos resistentes também à teicoplanina. Essa resistência pode ser cruzada entre os dois glicopeptídeos; no entanto, é possível o isolamento de enterococos resistentes à vancomicina que se mantêm sensíveis à teicoplanina.

As estirpes de estafilococos que vêm sendo isoladas com resistência à vancomicina são, também, resistentes à teicoplanina.

A teicoplanina exerce efeito bactericida sobre os microrganismos sensíveis, agindo pelo mecanismo referido no início desse capítulo.

Farmacocinética e Metabolismo

De maneira semelhante à vancomicina, a teicoplanina não é absorvida por via oral,

devendo ser administrada por via parenteral para ter ação sistêmica. Entretanto, a droga é menos irritante e tóxica do que a vancomicina, e pode ser utilizada tanto por via intravenosa como por via intramuscular. A teicoplanina apresenta a sua meia-vida prolongada, situada próxima a 70 horas. Essa característica resulta da ligação da droga aos tecidos e da sua lenta eliminação renal. A teicoplanina liga-se às proteínas séricas em 90%, e distribui-se em concentrações terapêuticas nas amígdalas, fígado, pâncreas, vesícula biliar, ossos e articulações, mucosa oral, pulmões, líquidos sinovial, pleural e peritoneal e, possivelmente, penetra em células ou liga-se à sua superfície. A droga não penetra em concentrações adequadas no líquido cefalorraquidiano, mesmo em pacientes com meningites. É pequena a concentração da teicoplanina em tecido gorduroso. A elevada ligação proteica da teicoplanina tem sido considerada como responsável pela eventual falha da droga no tratamento de infecções estafilocócicas, especialmente em casos de endocardite. Por tal motivo, recomenda-se o emprego de doses mais elevadas na terapêutica dessas infecções.

A teicoplanina atravessa a barreira placentária, mas não existem trabalhos sobre a importância clínica dessa passagem. Atinge concentração no leite materno, fato sem significado clínico por não ser absorvida por via oral. A farmacocinética da droga, em crianças e recém-nascidos, é semelhante à de indivíduos adultos.

Esse antibiótico não é praticamente metabolizado (somente 5%), eliminando-se quase integralmente como substância ativa. Sua excreção se faz por via renal, de maneira lenta, 25% sendo eliminado em 24 horas, 48% em 96 horas e 59% após oito dias. Em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, a droga é recomendada, em adultos, na dose de 200 a 400 mg a cada dois dias, a partir da 5ª dose. Nos casos com insuficiência renal grave, a dose de 200 a 400 mg, é administrada a cada três dias, a partir da 5ª dose. Esse antibiótico não é removido do sangue por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Indicações Clínicas e Doses

As indicações da teicoplanina são as mesmas da vancomicina, sendo comparável a eficácia das duas drogas, exceto nas infecções meníngeas, nas quais a teicoplanina não é indicada, por não atravessar a barreira hematoencefálica. Seu principal emprego clínico são as infecções estafilocócicas, incluindo pneumonias, celulites, osteomielites, endocardites e sepses em pacientes alérgicos às penicilinas ou nas infecções causadas por estafilococos meticilinarresistentes.

Também tem indicação precisa nas infecções enterocócicas em pacientes alérgicos à ampicilina ou nos casos de infecção determinada por enterococos resistentes às penicilinas. Da mesma forma, a teicoplanina constitui uma alternativa terapêutica para a endocardite pelos estreptococos do grupo viridans em pacientes com hipersensibilidade às penicilinas. Pode ser, ainda, indicada no tratamento empírico do paciente granulocitopênico febril, quando não ocorre resposta à terapêutica antipseudomonas. Constitui, também, uma alternativa terapêutica à vancomicina no tratamento da diarreia e da colite pseudomembranosa causadas pelo *Clostridium difficile*, empregada por via oral. Por fim, a teicoplanina pode substituir a vancomicina na profilaxia da endocardite em pacientes com valvulopatias que vão se submeter a manipulações das vias aéreas e orofaringe, ou urogenitais. Sua indicação profilática inclui, ainda, as cirurgias cardíaca, ortopédica e neurológica em hospitais, com elevado índice de isolamento de estafilococo meticilinarresistentes, desde que o paciente tenha sido admitido alguns dias antes da cirurgia e possa ter havido modificação de sua microbiota endógena.

Em indivíduos com mais de 12 anos de idade, a teicoplanina é recomendada na dose inicial de 6 mg/kg, administrada por via intravenosa de 12/12 horas (12 mg/kg/dia), durante dois a quatro dias e, em seguida, a dose de manutenção de 6 mg/kg, administrada uma vez ao dia, por via IV ou IM. Em adultos, a dose inicial é de 400 mg, de 12/12 horas, por dois a quatro dias, e a dose de manutenção de 400 mg, uma vez ao dia. Em crianças abaixo de 12 anos, inclusive em recém-nascidos, a teicoplanina é administrada na dose inicial de 10 mg/kg a

cada 12 horas, durante dois a quatro dias. Em seguida, a dose de manutenção será de 6 a 10 mg/kg, de acordo com a gravidade do caso, administrada uma vez ao dia. Em crianças com granulocitopenia, é indicado que a dose de manutenção seja de 12 mg/kg/dia.

Em pacientes com endocardite estafilocócica, é mais recomendável a dose inicial de 18 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas, durante dois a quatro dias, e a dose de manutenção, de 12 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas. Nesse tipo de infecção, a associação com a rifampicina (900 mg/dia, via oral) pode ser benéfica. Nas endocardites por enterococos, recomenda-se a associação da teicoplanina com a gentamicina ou com a tobramicina, visando à ação sinérgica das drogas e ao efeito bactericida contra esse microrganismo.

Na profilaxia da endocardite bacteriana em pessoas submetidas à manipulação orofaríngea, a teicoplanina é administrada na dose, em adultos, de 400 mg, ao início do evento. A mesma dose é indicada na profilaxia de infecções estafilocócicas em cirurgia cardíaca, ortopédica ou neurológica, administrada por via IV, no momento da indução anestésica.

Na terapêutica da colite pseudomembranosa causada pelo *C. difficile*, a teicoplanina é administrada por via oral na dose de 200 mg, três vezes ao dia, no primeiro dia, e, depois, 200 mg, duas vezes ao dia, durante mais nove dias.

Efeitos Adversos

A teicoplanina apresenta boa tolerância, tanto por via IV como por via IM. Efeitos adversos têm sido relatados em menos de 5% dos pacientes, surgindo sob a forma de erupção maculopapular transitória, exantema urticariforme, febre, leucopenia transitória e diminuição da audição para sons de alta frequência. A droga tem o potencial de nefrotoxicidade e ototoxicidade menor do que a vancomicina. Raramente pode causar o quadro da síndrome do homem vermelho, ao ser administrada por via IV, caracterizado por um eritema não pruriginoso generalizado e quadro asmatiforme, com dispneia de curta duração.

A teicoplanina não é indicada para a terapêutica de infecções na gestante, nem na nutriz, exceto em situações clínicas em que o benefício supere o risco de sua administração (nefro e neurotoxicidade fetais).

Disponibilidade da Droga

A teicoplanina é comercializada no Brasil na especialidade farmacêutica de referência Targocid® (Aventis Pharma) e em medicamentos similares, em frascos-ampola com 200 mg e 400 mg, para uso IM e IV.

Avoparcina

A avoparcina é um glicopeptídeo com menor potência contra microrganismos gram-positivos, comparativamente à vancomicina. Entretanto, exerce ação antimicrobiana contra bactérias gram-positivas intestinais e atua como inibidor de enzimas digestórias no intestino delgado de animais, aumentando a digestibilidade de matéria orgânica, elevando a degradação da celulose e hemicelulose, e promovendo o ganho de peso dos animais. Seu uso foi largamente aprovado em países europeus e americanos como promotor do crescimento e ganho ponderal de animais destinados à alimentação humana, tais como gado bovino, galináceos, porcinos e caprinos. Contudo, o amplo uso da avoparcina estimulou a seleção de enterococos resistentes ao antibiótico e, por extensão, a outros glicopeptídeos, inclusive à vancomicina e à teicoplanina. Por tal motivo, na atualidade, o uso da avoparcina é proibido na Comunidade Europeia e seu emprego como estimulador do crescimento animal é condenado, por propiciar o desenvolvimento de resistência entre microrganismos gram-positivos.

Dalbavancina, Telavancina e Oritavancina

Esses três novos glicopeptídeos semissintéticos encontram-se em estudos clínicos, visando seu lançamento comercial. A dalbavancina (BI397), é um derivado da teicoplanina, originalmente desenvolvida pelos Laboratórios Biosearch Italia e Vincuron em 1999, e atualmente produzida pelo Laboratório Pfizer. A oritavancina foi descoberta e de-

senvolvida pelo Laboratório Eli Lilly, em 1995, derivada da vancomicina, sendo atualmente produzida pelo Laboratório Targanta. A telavancina é um derivado da vancomicina e foi introduzida em 2003 sob a sigla TD-6424, produzida pelo Laboratório Theravance.

Como outros antibióticos dessa classe, a ação da dalbavancina, da telavancina e da oritavancina é exercida contra bactérias grampositivas, incluindo os estafilococos resistentes à oxacilina, os enterococos resistentes à ampicilina e os pneumococos resistentes à penicilina. Ressalte-se, que a dalbavancina e a telavancina não agem contra estafilococos e enterococos resistentes à vancomicina e à teicoplanina, mas a oritavancina age. Esses antibióticos têm ação contra o *Clostridium difficile*, e poderão ser úteis nas infecções intestinais por esse anaeróbio, administrados por via oral.

Esses novos glicopeptídeos não são absorvidas por via oral e seu uso é feito por via IV. A farmacocinética dessas drogas é similar à da teicoplanina, inclusive com meia-vida prolongada. A telavancina tem meia-vida de 8 horas, o que permite o seu uso em dose única diária. A dalbavancina tem a surpreendente meia-vida de cerca de 147 a 258 horas, o que possibilita o seu uso em dose única semanal. Igualmente, a oritavancina tem a meia-vida prolongada de 393 horas, o que indica o seu uso em dose única semanal. Esses novos antimicrobianos têm elevada ligação proteica (90%) e são eliminados por via renal sem sofrer metabolização. Estudos clínicos já realizados mostram excelentes resultados desses glicopeptídeos em infecções da pele e tecido celular subcutâneo; outro estudos em andamento permitirão situar a importância, indicações e segurança de uso desses novos glicopeptídeos. Os paraefeitos mais frequentes relatados com o uso das drogas são náuseas, vômitos, distúrbios do paladar.

A oritavancina é recomendada na dose única de 1.200 mg, por via IV, para o tratamento de infecções da pele e subcutâneo em adultos. A dalbavancina foi ensaiada em pacientes com infecção da pele e celular subcutâneo e em infecções relacionadas com cateter, empregada por via IV em uma dose de 1 g, seguida de uma segunda dose de 500 mg no oitavo dia, com excelente resultado. A telavancina é empregada na dose de 10 mg/kg, em dose única diária, via IV.

LIPOPEPTÍDEOS

Daptomicina

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídeo semissintético, desenvolvido em 1984 e licenciado em 2003, para uso clínico. Apresenta atividade contra microrganismos grampositivos, com espectro de ação similar ao da vancomicina. Mostra-se ativa contra estafilococos meticilinarresistentes, tendo potência antimicrobiana contra o *S. aureus* semelhante ou superior à da vancomicina. Contra o *S. epidermidis*, é duas a quatro vezes mais potente que a vancomicina e a teicoplanina. Sua ação contra enterococos e listérias é menor do que a da vancomicina; no entanto, a droga pode apresentar ação contra enterococos vancomicinarresistentes. Comparado à linezolida e à quinupristina/dalfopristina, é o antibiótico que apresenta maior potência bactericida contra estafilococos e enterococos resistentes à vancomicina. A daptomicina é rapidamente bactericida contra os microrganismos sensíveis, agindo por dois mecanismos: inibição da síntese do peptidoglicano da parede celular e, principalmente, por inibir a síntese do ácido lipoteicoico da membrana citoplasmática. Esse último mecanismo é o mais importante, pois altera o funcionamento da membrana citoplasmática, causando a morte bacteriana em cerca de 60 minutos, mesmo nas bactérias desprovidas de parede celular (protoplastos). Tem efeito pós-antibiótico contra estafilococos e enterococos prolongado, por até seis horas.

A daptomicina não é absorvida por via oral, devendo ser administrada por via IV, para ter ação sistêmica. Liga-se às proteínas do sangue em 94%, e sua meia-vida sérica é de seis horas. Não atravessa a barreira hematoencefálica, não sendo, portanto, adequada para o tratamento de meningites por estafilococos e pneumococos resistentes. É excretada sob a forma ativa por via urinária em 86% da dose administrada.

A daptomicina interage com o surfactante pulmonar e, desta maneira, ocorre a inibição seletiva de sua atividade antimicrobiana no fluido que reveste o epitélio pulmonar. Por tal motivo, esse antibiótico tem reduzida eficácia nas infecções broncopulmonares.

A droga apresenta bons resultados na sepse e na endocardite estafilocócica utilizada na dose de 6 mg/kg/dia, em dose única, IV. Como outros lipopeptídeos, a daptomicina pode causar miosite, manifestada por fraqueza muscular e mialgia das mãos, punhos e antebraços, precedida de elevação da CPK sérica. Esse efeito adverso é reversível com a retirada da droga, não se observando qualquer alteração na musculatura cardíaca ou em músculos lisos. Esse antibiótico é uma possível alternativa para o tratamento de infecções causadas por microrganismos gram-positivos resistentes à vancomicina e à teicoplanina.

A daptomicina é disponível comercialmente entre nós com o nome Cubicin® (Cubist) para o tratamento de infecções da pele e tecido celular subcutâneo causadas por estafilococos e estreptococos e na endocardite estafilocócica, tanto direita como esquerda. É administrada por via IV, na dose única diária de 6 mg/kg, mantida por sete a dez dias nas infecções cutâneas. Em enfermos com sepse, é recomendada por 10 a 14 dias e na endocardite, por três a seis semanas.

BIBLIOGRAFIA

Vancomicina

1. Ahmed A et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:876-81.
2. Al-Obeid S et al. Mechanism of resistance to vancomycin in Enterococcus faecium and *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:252-56.
3. Baddour LM et al. Infective endocaditis. Circulation 2005;111:e394-e433.
4. Bayston R et al. Intraventricular vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:1419-23.
5. Brown N et al. Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:603-09.
6. Cook FV, Farrar WE Jr. Vancomycin revisited. Ann Intern Med 1978;88:813-18.
7. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clin Infect Dis 2006;42 (Suppl 1):S25-34.
8. Endtz HP et al. Vancomycin resistance: status quo and quo vadis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:683-90.
9. Fekety R. Vancomicina. Clin Med Am Norte janeiro 1982, p.189-95.
10. Hermans PE, Wilhelm MP. Vancomycin. Mayo Clin Proc 1987;62:901-05.
11. Hirsch BE et al. Instillation of vancomycin into a cerebrospinal fluid reservoir to clear infection: pharmacokinetic considerations. J Infect Dis 1991;163:197-200.
12. King CY, Barriere SL. Analysis of the in vitro interaction between vancomycin and cholestyramine. Antimicrob Agents Chemother 1981;19:326-27.
13. Levine DP. Vancomycin: a history. Clin Infect Dis 2006;42 (Suppl 1):S5-12.
14. Nagl M et al. Bactericidal activity of vancomycin in cerebrospinal fluid. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1932-34.
15. Phillips G, Golledge CL. Vancomycin and teicoplanin: something old, something new. Med J Aust 1992;156:53-57.
16. Polk R et al. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. J Infect Dis 1988;157:502-07.
17. Ryback MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis 2006;42(Suppl 1):S35-9.
18. Rybak MJ e col. Nephrotoxicity of vancomycin alone and with an aminoglycoside. J Antimicrob Chemother 1990;25:679-87.
19. Sieradzki K et al. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. N Engl J Med 1999;340:517-23.
20. Wilson W et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. JADA (Journal of American Dental Association) 2008;139(Suppll 1):35-245.

Teicoplanina

1. Brogden RN, Peters DH. Teicoplanin – a reappraisal. Drugs 1994;47:823-54.
2. Campoli-Richards DM et al. Teicoplanin – a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1990;40:449-86.
3. De Lalla F et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2192-96.
4. Drayer PG, Williams AH. A review of the safety profile of teicoplanin. J Antimicrob Chemother 1991;27 (Suppl B):69-73.
5. Dubettier S et al. Red man syndrome with teicoplanin. Rev Infect Dis 1991;13:770.
6. Gilbert DN et al. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligram/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:79-87.

7. Martino P et al. Teicoplanin in the treatment of gram-positive bacterial endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1329-34.
8. Menichetti F et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2041-46.
9. Phillips G, Golledge CL. Vancomycin and teicoplanin: something old, something new. Med J Aust 1992;156:53-57.
10. Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 1990;18:184-209.
11. Rybak MJ et al. Teicoplanin pharmacokinetics in intravenous drug abusers being treated for bacterial endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:696-700.
12. Speller D, Greenwood D (ed). Teicoplanin – clinical use and laboratory correlation. J Antimicrob Chemother 1988;21(Suppl A):1-146, 1988 (coleção de trabalhos).
13. Williams A (ed.). The role of teicoplanin in the neutropenic patient. Br J Haematol 1990;76(Suppl 2):1 (coleção de trabalhos).
14. Williams AH, Gruneberg RN. Teicoplanin revisisted. J Antimicrob Chemother 1988;22:397-4018.

Avoparcina

1. Bager F et al. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium on Danish poultry and pig farms. Prev Vet Med 1997;31:95-112.
2. Cormican MG et al. Avoparcin, a glycopeptide used in animal foods: antimicrobial spectrum and potency teted against human isolates from the United States. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;29:241-48.
3. Febel H et al. Effect of avoparcin on rumen fermentation and duodenal nutrient flow in sheep. Acta Vet Hung 1995;43:229-46.
4. Kruse H et al. The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in Norwegian poultry and swine production. Microb Drug Resist 1999;5:135-39.

Oritavancina

1. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. FEMS Microbiol Rev 2003;26:511-32.
2. Barrett JF. Oritavancin. Curr Opin Investig Drugs 2001;2:1039-44.
3. Bhavnani SM et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single intravenous doses of oritavancin administered to healthy human subjects. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;50:95-102.
4. Dunbar LM et al. Comparison of the efficacy and safety of oritavancin front-loaded dosing regimens to daily dosing: an analysis of the SIMPLIFI trial. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3476-84.
5. Hershberger E et al. Evaluation of bactericidal acitivities of LY333328, vancomycin, teicoplanin....against different strains of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:717-21.
6. Mercier RC, Hrebickova L. Oritavancin: a new avenue for resistant Gram-positive bacteria. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:325-32.
7. Patel R et al. In vitro acitivity of LY333328 against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:89-92.
8. Porter SB. Short Course of Oritavancin Produces Equivalent Results as Vancomycin in Skin Infections. ICAAC 2001. Disponível em: http://www.pslgroup.com/dg/210612.htm.
9. Saleh-Mghir A et al. Activity and diffusion of LY333328 in experimental endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:115-20.

Dalbavancina

1. Billeter M et al. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide. Clin Infect Dis 2008;46:577-83.
2. Bennett JW et al. Dalbavancin in the treatment of complicated skin and soft-tissue infections: a review. Ther Clin Risk Manag. 2008 Feb;4(1):31-40.
3. Buckwalter M, Dowell JA. Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide. J Clin Pharmacol 2005;45:1279-87.
4 Dorr MB et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide. J Antimicrob Chemother 2005;55(Suppl 2):ii25-30.
5. Gales AC et al. Antimicrobial activity of dalbavancin tessed against Gram-positive clinical isolates from Latin American medical centres. Clin Microbiol Infect 2005;11:95-100.
6. Guay DR. Dalbavancin: an investigational glycopeptide. Expert Rev Anti Infect Ther 2004;2:845-52.
7. Jauregui LE et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. Clin Infect Dis 2005;41:1407-15.
8. Leighton A et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:940-45
9. Seltzer E et al. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2003;37:1298-303.
10. Streit JM et al. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;48:137-43.

Daptomicina

1. Anônimo. Daptomycin (Cubicin) for skin and soft tissue infections. Med Lett Drugs Ther 2004;46:11-2.
2. Boaretti M et al. The activity of daptomycin on Enterococcus faecium protoplasts: indirect evidence supporting a novel mode of action on lipoteichoic acid synthesis. J Antimicrob Chemother 1993;31:227-35.

3. Canepari P et al. Lipoteichoic acid as a new target for activity of antibiotics: mode of action of daptomycin (LY 146032). Antimicrob Agents Chemother 1990;34: 1220-26.
4. Cunha BA et al. Daptomycin cure after cefazolin treatment failure of Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) tricuspid valve acute bacterial endocarditis from a peripherally inserted central catheter (PICC) line. Heart Lung 2005;34:442-7
5. Dohmen PM et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. J Antimicrob Chemother. 2013;68:936-42.
6. Finney MS et al. Use of daptomycin to treat drug-resistant Gram-positive bone and joint infections. Curr Med Res Opin 2005;21:1923-6.
7. Kullar R et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. J Antimicrob Chemother. 2013Aug 8. [Epub ahead of print].
8. OberholzerCM, Saserta MT. Antimicrobial update: Daptomycin. Pediatr Infect Dis J 2005;24:919-20.
9. Rybak MJ et al. Pharmacokinetics and bactericidal rates of daptomycin and vancomycin in intravenous drug abusers being treated for gram-positive endocarditis and bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1109-14.
10. Rybak MJ et al. In vitro activities of daptomicin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, including vancomycin-intermediate and-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1062-66.
11. Schriever CA et al. Daptomycin: a novel cyclic lipopeptide antimicrobial. Am J Health Syst Pharm 2005;62:1145-58.
12. Schweiger ES, Weinberg JM. Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. J Am Acad Dermatol 2004;50:331-40.
13. Segreti JA et al. Daptomycin for the treatment of bacteremia and infective endocarditis. Pharmacotherapy 2006;26:347-52.
14. Silverman JA et al. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2538-44.
15. Silverman JA et al. Ihibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. J Infect Dis 2005;191:2149-52.
16. Tally FP, DeBruin MF. Development of daptomycin for gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2000;46:523-26.
17. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. Pharmacotherapy 2004;24:41-57.

Rifamicinas

CAPÍTULO 16

As rifamicinas constituem uma classe de antibióticos semissintéticos derivados da rifamicina B, um antibiótico natural extraído, em 1959, de culturas do *Streptomyces mediterranei.* A partir da rifamicina B, foram produzidos vários antibióticos semissintéticos, dos quais a rifamicina SV foi a primeira introduzida para uso clínico, surgindo, posteriormente, a rifamicina M, a rifampicina e a rifabutina. Esses antibióticos são quimicamente formados por hidrocarbonetos aromáticos macrocíclicos, não apresentando analogia com outros antibióticos em uso clínico. São solúveis em água com pH ácido e apresentam notável difusão através de lipídios, o que lhes dá a característica de alcançarem elevada concentração no meio intracelular.

RIFAMICINAS. CARACTERES GERAIS E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação das rifamicinas é a inibição da síntese de ARN por ligarem-se à ARN-polimerase, formando complexos firmes e irreversíveis, impedindo a ação da enzima. Dessa maneira, exercem ação antimicrobiana por inibirem a síntese proteica em todos os seus estágios, impedindo a formação do ARN-mensageiro, ARN-ribossomal e ARN-de-transporte. A síntese do ARN de mitocôndrias das células de mamíferos não é inibida pelas concentrações habitualmente utilizadas das rifamicinas, devido à relativa incapacidade que este antibiótico tem de agir sobre as ARN-polimerases de mamíferos.

Por seu mecanismo primário de ação, as rifamicinas exercem ação, inicialmente, bacteriostática; mas, devido à ligação irreversível com a ARN-polimerase, todo o processo de síntese proteica, inclusive do ADN (por bloquear a formação de nucleotídeos), fica comprometido, morrendo a célula pela não renovação de seus constituintes vitais. As rifamicinas são ativas em concentrações muito baixas, o que contribui para a sua especificidade de ação sobre a célula bacteriana, exercendo sua ação principalmente nas bactérias em multiplicação.

Rifamicina SV

Espectro de Ação

A rifamicina SV foi o primeiro representante dessa classe a ser utilizado na clínica. Seu espectro de ação relaciona-se às bactérias gram-positivas, incluindo os estreptococos, estafilococos e pneumococos, e às micobactérias. Não tem boa ação sobre enterococos e clostrídios. É, atualmente, uma droga de escolha secundária devido à existência de outros medicamentos mais efetivos e de melhor administração. As bactérias gram-positivas desenvolvem resistência rapidamente à rifamicina SV e às rifamicinas em geral, o que limita sua utilidade à monoterapia nas infecções graves causadas por estas bactérias.

Farmacocinética

A rifamicina SV não é absorvida por via oral, e é utilizada por via IV, para ter efeito sistêmico. Não atravessa a barreira hematoencefálica em concentração adequada. Como as demais rifamicinas, a droga sofre metabolização parcial no fígado. É eliminada, prin-

cipalmente, por via biliar (60% a 80%), onde atinge elevadas concentrações. Em casos de obstrução biliar, a droga acumula-se no organismo. Sua meia-vida é curta, e em cerca de três horas a concentração sanguínea está muito reduzida; no entanto, a droga concentra-se nos focos de infecção, exercendo atividade terapêutica por tempo mais prolongado. Pequena quantidade é eliminada pela urina. A rifamicina SV tem sido utilizada também por via intrapleural, em lesões tuberculosas e estafilocócicas, e por via tópica, em lesões dermatológicas infectadas.

Indicações Clínicas e Doses

A rifamicina SV é indicada, principalmente, em infecções estafilocócicas e como substituto, por via parenteral, da rifampicina na terapêutica da tuberculose. Pode ser uma alternativa terapêutica para infecções causadas por estafilococos produtores ou não de penicilinase, pneumococos e estreptococos beta-hemolíticos. Tem-se mostrado útil na profilaxia de infecções ósseas, utilizada por meio de irrigação do campo operatório no período transoperatório de cirurgias ortopédicas. É, também, referida sua utilidade no tratamento tópico de queimaduras e em úlceras e feridas infectadas, sob a forma de compressas ou em *spray*. É empregada no tratamento da tuberculose, por via parenteral, em pacientes que não podem ingerir a rifampicina.

Nas infecções sistêmicas, a rifamicina SV é utilizada na dose de 10 a 30 mg/kg/dia, diluída em solução glicosada ou salina, em gotejamento lento, por via IV, fracionando-se a dose diária de 8/8 ou 12/12 horas (adultos, 250 mg a 500 mg, de 12/12 h). Em uso tópico transoperatório, tem sido recomendada em uma solução de 250 mg, diluída em 250 ml de soluto fisiológico. Sob a forma de *spray* ou compressas, em feridas, úlceras, dermatoses infectadas e em queimaduras, é utilizada em aplicações duas ou três vezes ao dia. Para a aplicação de compressas, dilui-se uma ampola da rifamicina em 50 ml de água destilada e aplica-se no local. Por via intrapleural, especialmente na tuberculose, é geralmente usada na dose de 250 mg diluída, em 3 ml de água, em dias sucessivos ou alternados. À solução de rifamicina SV não se deve adicionar qualquer outra substância, devido à possibilidade de precipitação do antibiótico.

Efeitos Adversos

A rifamicina SV, habitualmente, é bem tolerada por via IV; por via IM, causa dor intensa, motivo pelo qual não é utilizada por esta via. Manifestações de hipersensibilidade, com erupções, prurido, febre e edema, são pouco frequentes. Superinfecções são raras. Os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de coloração laranja-avermelhada de sua urina. Em pacientes com alguma disfunção biliar, o acúmulo da droga pode causar coloração alaranjada da pele e mucosas. Em casos de superdose, a droga pode ser hepatotóxica e causar distúrbios gastrintestinais (vômitos, diarreia). A rifamicina SV é contraindicada em pacientes com hepatopatias graves. Nesses casos, se indicado o seu uso, a dose deve ser reduzida em 30% a 50%.

Disponibilidade da Droga

A rifamicina SV é comercializada em apresentação genérica (Rifamicina[G]) sob a forma de *spray* e solução tópica, e sob a forma de sal sódico, para uso IV, na especialidade farmacêutica de referência Rifocina Intravenosa® (Sanofi-Aventis), em ampolas com 500 mg e em *spray* a 1% (Rifocina spray®). Existem medicamentos similares em *spray*.

Rifamida

A rifamida ou rifamicina M é um derivado da rifamicina SV que apresenta melhor solubilidade e maior potência antimicrobiana que a droga anterior. Como esta, é ativa sobre bactérias gram-positivas e micobactérias. A rifamicina M só é absorvida por via parenteral. Suas indicações e farmacocinética superpõem-se às da rifamicina SV. Esse antibiótico possui também os mesmos efeitos colaterais e limitações de uso. Por ser mais solúvel, é indicada por via IM, na dose de 10 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas (em adultos, 150 mg a cada 8 ou 12 horas). É apresentada em ampolas com 75 mg e 150 mg (Rifocina M® – Sanofi-Aventis).

Rifampicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A rifampicina é uma rifamicina que apresenta atividade antimicrobiana superior à das anteriores, distinguindo-se, também, pela facilidade de administração por via oral. Os microrganismos sensíveis são inibidos por concentrações muito baixas desse fármaco, e sofrem alterações irreversíveis com as doses terapêuticas usadas, já que o nível sérico, no homem, supera em 20 a 100 vezes a sua concentração inibitória mínima. Além de sua elevada potência antimicrobiana *in vitro*, a rifampicina age *in vivo* sobre microrganismos de localização intracelular, uma vez que é um dos antibióticos de maior penetração no interior das células. Todavia, as bactérias gram-positivas e gram-negativas desenvolvem, com certa facilidade, resistência à rifampicina quando esta é utilizada como droga isolada por tempo mais ou menos prolongado. Seu mecanismo de ação foi referido no início deste capítulo.

A rifampicina apresenta amplo espectro de ação, mostrando-se ativa contra as bactérias gram-positivas (incluindo os estafilococos resistentes à penicilina e à oxacilina), cocos gram-negativos (gonococo e meningococo), micobactérias, clamídias, *Legionella pneumophila* e vários bacilos gram-negativos, entre os quais a *Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Haemophilus*, *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* e *Brucella*. Entretanto, sua maior aplicação clínica está no combate ao *M. tuberculosis* e ao *M. leprae*, germes sobre os quais exerce ação bactericida em baixas concentrações. A rifampicina é bastante ativa contra o meningococo localizado na garganta.

A ação da rifampicina contra micobactérias atípicas é variável, mas, em geral, as estirpes de *M. kansasii, M. phlei* e *M. marinum* mostram-se sensíveis. A sensibilidade do *M. avium-intracellulare* não é constante. A droga é capaz de inibir o crescimento de alguns vírus, como o da vaccínia, e de células tumorais; mas esta ação, em geral, só é observada com o uso de altas concentrações, não sendo possível obtê-las no homem devido à toxicidade desse antibiótico.

A rifampicina atua contra fungos patogênicos para o homem, demonstrando-se sua atividade *in vitro* e *in vivo* contra *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus* e espécies de *Candida*, especialmente quando associada à anfotericina B. Isto porque esse antifúngico facilita a penetração da rifampicina no fungo, permitindo a sua ação direta na função da ARN-polimerase do parasita. Trabalhos clínicos também indicam a rifampicina contra leishmânias causadoras de leishmanioses cutânea e tegumentar.

Além de sua ação antimicrobiana, a rifampicina atua sobre o sistema imune, provocando imunodepressão, caracterizada por inibição da síntese de anticorpos, da quimiotaxia, da atividade microbicida dos macrófagos e diminuição da atividade linfocitária, deprimindo a secreção do fator de inibição da migração. Por outro lado, é também referido que, em certas circunstâncias, a droga pode ter atividade estimuladora em algumas funções imunitárias, especialmente na destruição intracelular de bactérias e na estimulação da função linfocitária. A imunossupressão pela rifampicina não é constante, e é incompleta. Não afeta a resposta ao tratamento da tuberculose, nem aumenta a susceptibilidade dos pacientes para outras doenças infecciosas.

Resistência

Diversas espécies de bacilos gram-negativos são naturalmente resistentes à rifampicina, em geral não havendo ação sobre *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* e *Serratia*. Também os *Mycobacterium intracellulare, M. chelonei* e *M. fortuitum*, habitualmente, têm resistência natural a esse antibiótico.

Durante o uso da rifampicina, pode ocorrer a emergência rápida de cepas resistentes dentre populações bacterianas sensíveis à droga. Essa resistência adquirida tem sido observada, também, no *M. tuberculosis*. Por esse motivo, na terapêutica da tuberculose, a rifampicina deve ser utilizada em associação com outros agentes antimicrobianos ativos, capazes de agir sobre as subpopulações, inicialmente pequenas, de bacilos rifampicina-resistentes.

A resistência adquirida à rifampicina ocorre, fundamentalmente, pelo surgimento de mutantes contendo genes de resistência à droga. O mecanismo bioquímico da resistência consiste, principalmente, na presença de uma ARN-polimerase que se mostra refratária à inibição pela rifampicina. Outro mecanismo possível reside na impermeabilidade das membranas à penetração do antibiótico, impedindo a droga de agir em seu alvo, a enzima ARN-polimerase.

Farmacocinética e Metabolismo

A rifampicina é bem absorvida pela via oral; mas, para que sua absorção se faça de modo adequado, deve ser administrada longe das refeições. É lipossolúvel e os alimentos interferem em sua absorção. Na terapêutica da tuberculose e da hanseníase, recomenda-se a administração da droga em jejum. A rifampicina atinge elevada concentração intracelular, desse modo atuando sobre os bacilos da tuberculose e da hanseníase localizados tanto intra como extracelularmente.

Após sua administração oral, em jejum, a absorção da rifampicina é rápida e quase completa, tendo biodisponibilidade próxima de 100%. A meia-vida plasmática é de duas a cinco horas, mantendo-se concentrações terapeuticamente ativas no sangue por 12 a 16 horas.

A rifampicina difunde-se por todo o organismo, atingindo altas concentrações no pulmão, fígado, rins, tubo digestório, ossos, pele, músculos, saliva, lágrimas, suor, líquidos ascítico e pleural, e no baço. A droga concentra-se no *caseum* e em cavernas tuberculosas. Atinge elevada concentração nos ossos, mas não penetra no tecido cerebral. É capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir concentrações terapêuticas no liquor correspondentes a cerca de 50% da concentração sérica em pacientes com meningite. Em pessoas sem meningite, a rifampicina atinge níveis no liquor correspondentes a, em média, 22% da concentração sanguínea; tais concentrações são adequadas não só para a terapêutica da meningite tuberculosa, mas também recomendam essa droga (em associação com outras drogas ativas) para a terapêutica das meningites por estafilococos e listéria, nas quais pode haver pouca inflamação meníngea. A rifampicina atravessa a barreira placentária, atingindo concentrações terapêuticas no feto correspondentes a 30% da concentração no sangue materno. Sua concentração no líquido amniótico é pequena, inferior a 10% da materna, sendo incerta sua eficácia terapêutica nesse local. É segregada em 10% a 20% pelo leite materno, mas não costuma causar efeitos adversos no lactente. Atinge pequena quantidade no humor aquoso, porém suficiente para agir contra estafilococos.

A rifampicina é metabolizada parcialmente, sofrendo desacetilação no fígado, sob a ação da citocromo P450. A droga induz a própria produção de enzimas metabolizantes, aumentando a formação de metabólitos, com a continuação da terapia. Entre os metabólitos formados, situam-se a desacetilrifampicina (o principal), a formilrifampicina e a quinona-rifampicina. A desacetilrifampicina é mais hidrossolúvel que a droga original, e mantém a atividade antimicrobiana. Esse metabólito é o principal responsável pela ação antimicrobiana na bile.

A rifampicina apresenta alta ligação proteica, cerca de 90%. A droga atinge elevada concentração nos ossos e na saliva, daí sua utilidade no tratamento de osteomielites e do portador de meningococo na naso e orofaringes.

É eliminada principalmente (cerca de 2/3 da dose administrada) pela via biliar, atingindo elevadas concentrações na bile, correspondente a cerca de 20 vezes a do sangue. A eliminação se faz tanto sob a forma íntegra do antibiótico como sob a forma de metabólitos, havendo reabsorção intestinal da porção íntegra, mantendo-se um circuito entero-hepático. Pequena quantidade é eliminada por via urinária, sob forma biologicamente ativa, atingindo concentração na urina dez vezes superior à do sangue.

A droga não sofre acúmulo em pacientes com insuficiência renal, devendo ser utilizada nas doses e fracionamentos normais. Em pacientes com hepatopatias graves e alterações no fluxo biliar, a substância ativa e seus metabólitos sofrem retenção no organismo. Por tal motivo, e devido a sua hepatotoxicidade, a rifampicina deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática grave (icterícia, ascite). Caso seja necessária sua utilização, a dose deve

ser reduzida em 30% a 50%. Nos pacientes com hepatopatia grave e tuberculose, é recomendada a mudança do esquema terapêutico.

Devido a sua longa meia-vida plasmática e a sua elevada concentração nos tecidos inflamados, mantendo-se por tempo prolongado no interior das células, bem como em razão da multiplicação lenta do *M. tuberculosis* e *M. leprae*, a rifampicina é recomendada no tratamento da hanseníase, em esquemas de administração em doses mensais.

Interações Medicamentosas

A rifampicina induz a produção, pelo fígado, de enzimas do sistema CYP450 que inativam diversas substâncias, entre as quais a metadona, hipoglicemiantes orais, corticosteroides, diazepam, barbitúricos, dapsona, quinidina, cetoconazol, anticoncepcionais orais, derivados digitálicos, estrogênios, progestogênios, drogas antiretrovirais inibidoras de protease e não nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa, e anticoagulantes orais. Dessa forma, o uso associado da rifampicina com qualquer dessas substâncias provoca redução do nível sanguíneo das drogas e diminuição de sua eficácia terapêutica. Especialmente nas pacientes em uso de anticoncepcionais orais, devem ser indicados outros métodos de contracepção, devido ao risco da gravidez indesejada. Em pacientes usando varfarina ou outro anticoagulante oral, recomenda-se a determinação diária do tempo de protrombina e, se necessário, o ajuste da dose desses medicamentos, elevando-a. Em pacientes tomando corticosteroides como terapêutica de substituição, a rifampicina provoca redução do nível circulante do corticoide, podendo causar insuficiência suprarrenal com síndrome de Addison. Pacientes em uso de digitálicos (digoxina, digitoxina) podem necessitar de elevação da dose. O mesmo ocorre naqueles em uso de tolbutamida e outros antidiabéticos orais, barbitúricos, ciclosporina, propranolol e outros bloqueadores beta-adrenérgicos, disopiramida, metadona, nifedipina, quinidina, teofilina e verapamil. Em particular, essa última droga sofre intensa metabolização hepática nos pacientes em uso de rifampicina, reduzindo acentuadamente sua ação terapêutica. Pacientes em uso concomitante de rifampicina e cetoconazol, provavelmente necessitam de doses mais elevadas desse antifúngico, pois a rifampicina aumenta o seu metabolismo por induzir enzimas hepáticas. O mesmo ocorre com o fluconazol e o itraconazol.

A rifampicina interage com as drogas antirretrovirais inibidoras da protease, causando intensa redução de seu nível sérico e tissular (acima de 80%), o que contraindica o emprego simultâneo desses medicamentos. É exceção o ritonavir, cuja redução pela rifampicina é de 35%. Os não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNN), efavirenz e a nevirapina, são pouco alterados em sua concentração sérica pela rifampicina (redução de 13%, do primeiro e de 37%, da segunda); igualmente, o tenofovir, um nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa (ITRNt), não sofre interferência de sua ação pela rifampicina. A rifampicina também não interage com nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRN) (zidovudina – AZT, didanosina, lamivudina – 3TC, abacavir – ABC), pois essas drogas não são metabolizadas pelo sistema CYP450. Dessa maneira, a rifampicina pode ser utilizada em pacientes com AIDS e tuberculose que estejam em uso de combinações contendo dois ITRN e um ITRNN (preferência para efavirenz) ou de dois ITRN e um ITRNt, ou três ITRN (AZT, 3TC, ABC). É, ainda, possível o emprego de lopinavir/ritonavir associado com AZT e 3TC. Em gestante coinfectada com tuberculose e AIDS, o esquema AZT+2TC+ABC é o preferível, embora possa causar falha virológica quando a carga viral é superior a 100.000 cópias/ml. Por tal motivo, esse esquema deve ser substituído quando terminar a gestação ou o tratamento da tuberculose.

A rifampicina altera os testes microbiológicos para dosagem de folatos e vitamina B_{12} séricas, bem como o resultado do teste da bromossulftaleína.

A inibição da ARN-polimerase, causada pela rifampicina, se opõe à ação inibitória das quinolonas sobre as ADN-girases. Dessa forma, existe antagonismo de ação entre a rifampicina e as fluoroquinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino e outras), devendo ser evitado seu uso associado. O mesmo se aplica ao clo-

ranfenicol e à dapsona, que têm suas concentrações séricas diminuídas pelo uso associado com a rifampicina.

A associação da rifampicina com a isoniazida pode ter um efeito hepatotóxico aditivo, em geral sem maior consequência na prática clínica. No entanto, pacientes com hepatopatias prévias devem ter maior acompanhamento clínico e laboratorial. O aumento da hepatotoxicidade por ação aditiva é, também, notado com o emprego da rifampicina e do halotano.

A rifampicina associada aos aminoglicosídeos e aos glicopeptídeos (vancomicina e outros) exerce efeito sinérgico contra estafilococos.

Indicações Clínicas e Doses

A rifampicina é indicada, principalmente, para o tratamento da tuberculose, da hanseníase e da brucelose, e na erradicação do meningococo e do hemófilo da naso e orofaringes, em portadores desses germes.

No tratamento-padrão da tuberculose (Esquema 1), a rifampicina é associada à isoniazida, ao etambutol e à pirazinamida. Essa associação é recomendada em todas as formas de tuberculose, pulmonar e extrapulmonar, inclusive na meningoencefalite tuberculosa. Recomenda-se o uso da associação das quatro drogas durante dois meses e, em seguida, a combinação da rifampicina com a isoniazida, até que se completem seis meses de tratamento (Tabela 16.1). Nos casos de meningoencefalite tuberculosa, o Ministério da Saúde indica o mesmo esquema terapêutico, mas a segunda fase do tratamento deve ser mantida por sete meses. Nos casos de meningite tuberculosa, é, também, recomendado o emprego de prednisona, na dose inicial de 1 mg/kg/dia (ou dexametasona em dose proporcional), nos dois primeiros meses de tratamento. O corticoide é, da mesma forma, indicado na pericardite e na uveíte tuberculosa. Em crianças abaixo de 10 anos de idade, não se indica o etambutol, devido ao risco de ocorrer neurite óptica e a sintomatologia não ser percebida pelo paciente (Tabela 16.2). Em pacientes com hepatopatia grave (hepatite aguda e crônica, cirrose descompensada, hepatite alcoólica, elevação de transaminases sangüíneas acima de três vezes o limite superior normal), o Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a terapêutica da tuberculose seja realizada com esquema alternativo, incluindo estreptomicina (três meses) associada a etambutol e ofloxacino (Tabela 16.3). Se ocorrer a melhora clínica e laboratorial da hepatopatia, pode ser acrescentado ao esquema alternativo a isoniazida, que será mantida até que se completem 12 meses

Tabela 16.1
Esquema Básico para Tratamento da Tuberculose em Adultos e Adolescentes (>10 anos)

Fase do Tratamento	Drogas	Doses	Dose Máxima/dia
1ª FASE (2 meses)	Rifampicina (RMP)	10 mg/kg/dia	600 mg
	+ Isoniazida (INH)	10 mg/kg/dia	400 mg
	+ Pirazinamida (PZA)	35 mg/kg/dia	2.000 mg
	+ Etambutol (EMB)	25 mg/kg/dia	1.200 mg
2ª FASE * (4 meses)	Rifampicina (RMP)	10 mg/kg/dia	600 mg
	+ Isoniazida (INH)	10 mg/kg/dia	400 mg

Observações: * Em pacientes com meningoencefalite tuberculosa, a segunda fase deve ser mantida por sete meses.
Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 288 p.

Tabela 16.2
Esquema Básico para Tratamento da Tuberculose em Crianças (<10 anos)

Fase do Tratamento	Drogas	Doses	Dose Máxima/dia
1ª FASE (2 meses)	Rifampicina (R)	10 mg/kg/dia	600 mg
	+		
	Isoniazida (H)	10 mg/kg/dia	400 mg
	+		
	Pirazinamida (Z)	35 mg/kg/dia	2.000 mg
2ª FASE * (4 meses)	Rifampicina (R)	10 mg/kg/dia	600 mg
	+		
	Isoniazida (H)	10 mg/kg/dia	400 mg

Observações: * Em pacientes com meningoencefalite tuberculosa, a segunda fase deve ser mantida por sete meses.
Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 288 p.

Tabela 16.3
Tratamento da Tuberculose em Casos de Hepatopatia Grave

Fase do Tratamento	Drogas	Doses	Dose Máxima/Dia
1ª FASE (3 meses)	Estreptomicina (S)	20 mg/kg/dia	1.000 mg
	+		
	Etambutol (E)	25 mglkg/dia	1.200 mg
	+		
	Levofloxacina (L)	10 mg/kg/dia	750 mg
2ª FASE * (9 meses)	Etambutol (E)	25 mg/kg/dia	1.200 mg
	+		
	Levofloxacino (L)	10 mg/kg/dia	750 mg

Obs.: a) Pacientes com idade >50 anos, dose máxima/dia de estreptomicina 500 mg; b) Ofloxacino pode substituir levofloxacino: dose única dia 15 mg/kg, máximo 800 mg.

de tratamento. Nos enfermos com multirresistência, utiliza-se o esquema indicado pelo Ministério da Saúde (Esquema 2, Tabelas 16.4).

Na terapêutica da hanseníase, a rifampicina é rápida e altamente bactericida contra o *M. leprae*, estimando-se que cerca de 99,9% dos bacilos nas lesões são mortos em três a sete dias com a dose única de 600 mg em adultos. Da mesma maneira, a dapsona, na dose diária de 50 a 100 mg, e a clofazimina, na dose de 50 mg ao dia, utilizadas por três a quatro meses, destroem a maioria dos bacilos. Contudo, pequeno número de bacilos pode permanecer viável nos pacientes, sob a forma latente, e escapar da ação das drogas. Considerando-se a existência dessas formas persistentes do bacilo de Hansen, bem como a potência das drogas antileproticas e sua eficácia terapêutica em esquemas simplificados e de menor custo, a Organização Mundial da Saúde recomendou a poliquimioterapia da hanseníase, fundamentada no emprego da rifampicina em dose mensal supervisionada e na autoadministração diária da dapsona, e, nos casos graves, da clofazimina. A rifampicina é, também, utilizada em associação com a minociclina e com o ofloxacino, em esquema de dose única, nos pacientes paucibacilares com lesão única na pele e sem alteração neural (Tabelas 16.5, 16.6 e 16.7).

A rifampicina é também utilizada no tratamento de infecções causadas por micobactérias atípicas, embora os patógenos do

Tabela 16.4
Terapêutica da Tuberculose Multirresistente

Fase do Tratamento	Fármacos	Doses	Dose Máxima/Dia
Fase Intensiva 1ª ETAPA (2 meses) *(S* aplicada cinco dias/semana)*	Estreptomicina (S*) + Etambutol (E) + Levofloxacino (L) + Pirazinamida (Z) + Terizidona (T)	20 mg/kg/dia 25 mg/kq/dia 10 mg/kg/dia 35 mg/kg/dia 20 mg/kg/dia	1.000 mg 1.200 mg 750 mg 1.500 mg 1.000 mg
Fase Intensiva 2ª ETAPA (4 meses) *(S** aplicada três dias/semana)*	S** + E + L + Z + T		
Fase de manutenção (12 meses)	E + L + T		

Obs. a) Em pacientes > 50 anos, a dose máxima/dia de estreptomicina é 500 mg; b) Ofloxacino (dose única diária 15 mg/kg, máximo 800 mg) pode substituir levofloxacino.

Tabela 16.5
Hanseníase – Esquema de Poliquimioterapia Padrão em Adultos (Oms/ms)

Droga	Paucibacilar	Multibacilar
Rifampicina	600 mg, uma vez por mês, supervisionada, num total de 6 doses, em até 9 meses	600 mg, uma vez por mês, supervisionada, num total de 12 doses, em até 18 meses
Dapsona	100 mg, uma vez ao dia, autoadministrada	100 mg, uma vez ao dia, autoadministrada
Clofazimina	–	300 mg, uma vez por mês, supervisionada, num total de 12 doses em até 18 meses + 50 mg diários, autoadministrada

Obs: Nos pacientes multibacilares, ao final de 12 a 18 meses de tratamento, a avaliação neurodermatológica e a baciloscopia definirão se é necessário estender o tratamento para mais um ano (12 doses adicionais).
Fonte: Brasil, Ministério da Saúde. Legislação sobre o Controle da Hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2000.

complexo *M. avium-intracellulare*, frequentemente, mostrem-se resistentes a esta rifamicina e à isoniazida. Prefere-se, atualmente, para o combate a esse microrganismo, o emprego dos novos macrolídeos claritromicina ou azitromicina, associados a etambutol e ofloxacino. A rifabutina, se disponível, pode ser utilizada em lugar da quinolona. Habitualmente, a rifampicina (e outras rifamicinas) não deve ser associada ao ciprofloxacino ou a outras quinolonas, por haver antagonismo entre essas substâncias; não obstante, essa associação (junto às outras drogas) tem mostrado eficácia nas infecções pelo *M. avium-intracellulare*.

Na brucelose, em adultos, a rifampicina é utilizada em associação com a doxiciclina, durante 30 a 45 dias. Em crianças até 8 anos de idade, a rifampicina é associada ao cotrimoxazol. Em gestantes e nos casos de meningoencefalite por brucelas, é, também, recomendável a utilização da rifampicina com o cotrimoxazol.

Nos casos de portadores do meningococo nas rino e orofaringes, a rifampicina constitui uma das opções terapêuticas, sendo, particu-

Tabela 16.6
Drogas e Doses Padronizadas para a Terapêutica da Hanseníase em Adultos e Crianças

DROGA		DOSE	
Esquema Terapêutico	*Idade do Paciente*	*Gravidade*	
		Paucibacilar	*Multibacilar*
Rifampicina Uma vez/mês, supervisionada	< 5 a 6-14 a > 15 a	150-300 mg 300-450 mg 600 mg	150-300 mg 300-450 mg 600 mg
Dapsona Uma vez/dia, autoadministrada	> 5a 6-14a > 15a	25 mg 50 mg 100 mg	25 mg 50 mg 100 mg
Clofazimina Uma vez/mês, supervisionada	< 5a 6-14a > 15a	– – –	100 mg 200 mg 300 mg
Clofazimina Uma vez/dia, autoadministrada	< 5a 6-14a > 15a	– – –	12,5 mg 25 mg 50 mg
Ofloxacino* Uma vez/dia, autoadministrada	 6-14a > 15a	 – –	 200 mg 400 mg
Minociclina* Uma vez/dia, autoadministrada	 6-14a > 15a	 – –	 50 mg 100 mg

Observações:
1) Em pacientes paucibacilares que não possam receber dapsona, utiliza-se a clofazimina em esquema de doses semelhante aos multibacilares.
2) Pacientes paucibacilares serão tratados por oito meses; pacientes multibacilares serão tratados por 12 a 24 meses.
3) Ofloxacino ou minociclina serão utilizados em pacientes multibacilares que não possam receber clofazimina.
4) Clofazimina associada ao ofloxacino e à minociclina serão utilizados em pacientes multibacilares que não possam receber rifampicina e dapsona. Nos primeiros seis meses, emprega-se a associação tríplice; em seguida, administra-se a associação com duas drogas, a clofazimina com o ofloxacino ou a minociclina.
Fonte: Adaptada de Brasil, Ministério da Saúde. Legislação sobre o Controle da Hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2000.

larmente, recomendada em crianças. A droga é utilizada em contactantes íntimos de meningite meningocócica, como profilático, durante dois dias. Esse fármaco é, também, recomendado em contactantes íntimos de pacientes com meningoencefalite por *Haemophilus influenzae*, devendo ser utilizado por dois a quatro dias.

Além dessas indicações principais, a rifampicina pode ser utilizada em outros processos infecciosos causados por germes sensíveis. Assim, provoca índices de cura em torno de 90% no tratamento da gonorreia, em dose única. É útil, também, no tratamento da osteomielite estafilocócica e em infecções urinárias por *Escherichia coli* e *Proteus*. É efetiva na disenteria bacilar por *Shigella* e já foi usada com sucesso em casos de septicemia por *Escherichia coli* e *Klebsiella,* e em meningoencefalites por *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*. Nessa última infecção, a rifampicina é recomendada em associação com a vancomicina ou o cotrimoxazol, ou com uma fluoroquinolona.

Tabela 16.7
Hanseníase – Esquema ROM
Esquema de Poliquimioterapia em Dose Única para Pacientes com Lesão Única da Pele sem Envolvimento de Tronco Nervoso

Droga	Dose de Adulto	Dose de Criança
Rifampicina	600 mg	300 mg
Ofloxacino	400 mg	200 mg
Minociclina	100 mg	50 mg

Obs.: O esquema ROM não é recomendado para gestantes nem para crianças com menos de 5 anos de idade.
Fonte: Brasil, Ministério da Saúde. Legislação sobre o Controle da Hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2000.

A rifampicina é indicada na terapêutica da endocardite estafilocócica, em associação com penicilinas antiestafilocócicas e aminoglicosídeos, com a vancomicina ou com a teicoplanina, nos pacientes com próteses intracardíacas e nas endocardites à direita, especialmente nas causadas pelo *S. epidermidis*. A rifampicina não é utilizada isoladamente nas infecções mencionadas, tendo em vista a rápida emergência de mutantes resistentes. Por isso, sua administração é realizada em associação com penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos.

A rifampicina apresenta excelente atividade contra as legionelas e clamídias, sendo indicada em associação com a eritromicina ou com tetraciclinas nas legioneloses, a fim de se evitar recaídas e obter efeito sinérgico no interior de macrófagos alveolares. Apesar de sua ação contra o *C. difficile*, a rifampicina não é indicada como droga de escolha na colite pseudomembranosa devido à rápida resistência desenvolvida pelo germe.

A associação da rifampicina com penicilinas, cefalosporinas ou aminoglicosídeos mostra-se eficaz no tratamento de infecções em pacientes com doença granulomatosa crônica, em que os microrganismos (em especial o estafilococo) ficam protegidos da ação bactericida desses antibióticos, situando-se no interior dos leucócitos. Mais recentemente, a rifampicina vem sendo ensaiada no tratamento de sepses por *Pseudomonas aeruginosa*, em associação tríplice com beta-lactâmicos (ceftazidima, piperacilina) e aminoglicosídeos (tobramicina, gentamicina, amicacina), com ação antipseudomonas.

A rifampicina já foi utilizada na terapêutica de algumas micoses profundas, como a histoplasmose grave, a aspergilose pulmonar, a blastomicose norte-americana e a paracoccidioidomicose, sempre em associação com a anfotericina B. *In vitro*, a rifampicina mostra-se ativa contra a *Naegleria fawleri*, o que indica que seu uso deve ser considerado no tratamento de meningoencefalites por amebas de vida livre, em associação com a anfotericina B. Seu uso, com sucesso, já foi também documentado nas leishmanioses cutânea e tegumentar.

A rifampicina, em associação com outras drogas, é recomendada na tuberculose e na hanseníase, na dose única diária de 600 mg, para adultos, tomada em jejum ou duas horas após a ingestão de alimentos, a fim de assegurar absorção máxima. A dose para crianças é de 10 mg/kg/dia. No recém-nascido, é indicada a dose de 7 mg/kg/dia.

Na brucelose, a dose da rifampicina, em adultos, é de 900 mg/dia, tomada de uma só vez, em jejum, associada à doxiciclina em dose única de 200 mg, ingerida após o jantar. Em crianças com brucelose, a dose da rifampicina é de 15 mg/kg/dia e a do cotrimoxazol, de 20 a 30 mg/kg/dia, calculada em relação à sulfa, ambos em dose única diária. O tratamento será mantido por 30 a 45 dias, nas infecções sistêmicas e em gestantes, ou por três a seis meses, nas infecções localizadas (ossos, meninges, endocárdio).

A rifampicina, na dose de 10 mg/kg/dia, com dose máxima de 600 mg/dia, é indicada em associação com a amicacina (dose de 7,5 mg/kg a cada 12 horas, IM ou IV) e com uma terceira droga (etambutol, etionamida, eritromicina, clofazimina), para o tratamento de infecções determinadas por micobactérias atípicas fotocromogênicas (*M. kansasii*), escotocromogênicas (*M. scrofulaceum, M. ulcerans*) e de crescimento rápido (*M. fortuitum, M. chelonei*). Para o tratamento das infecções causadas pelo complexo *M. avium-intracellulare* (micobactérias não fotocromogênicas), a rifampicina, em doses usuais, constitui uma

alternativa terapêutica em associação com a amicacina (dose acima), etambutol (25 mg/kg/dia, dose máxima 1.600 mg/dia) e a clofazimina (50 a 100 mg/dia, em adultos). Entretanto, como já mencionado, nas infecções pelo complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), a terapêutica de escolha é a claritromicina, associada ao etambutol e ao ofloxacino.

Em infecções sistêmicas por bacilos gram-negativos e estafilococos, a dose é de 10 a 20 mg/kg/dia, fracionada de 8/8 ou 12/12 horas. Na infecção gonocócica, a rifampicina é usada, em adultos, na dose única de 900 a 1.200 mg, adultos, 300 mg de 8/8 horas ou 600 mg de 12/12 horas), em associação com a oxacilina (ou com a vancomicina) e a gentamicina, durante seis semanas.

No tratamento da paracoccidioidomicose resistente às sulfas, é recomendada a rifampicina na dose diária de 600 mg, associada à anfotericina B, na dose de 25 mg, três vezes por semana, por três a seis meses. Na terapêutica de outras micoses profundas, utiliza-se a mesma dose de 600 mg/dia, em adultos, associada à anfotericina B, por tempo prolongado. Na leishmaniose cutânea (botão do oriente) e na leishmaniose tegumentar, a rifampicina constitui uma alternativa terapêutica administrada na dose de 1.200 mg para adultos e 600 mg para crianças, fracionada em duas tomadas ao dia. O tempo de tratamento é variável de 3 a 15 semanas, de acordo com a cura clínica das lesões. Na profilaxia da infecção meningocócica e da meningite por hemófilo, a droga é usada na dose de 600 mg a cada 12 horas, para adultos, ou 10 mg/kg a cada 12 horas, em crianças, durante dois dias, para o primeiro germe, ou durante dois a quatro dias, para o hemófilo. A rifampicina não é eficaz no tratamento da sífilis.

Efeitos Adversos

A rifampicina, habitualmente, é bem tolerada, sendo pouco frequentes as queixas de náuseas, vômitos e dor abdominal após sua ingestão. Raramente pode causar cefaleia, ataxia, astenia, fraqueza muscular e torpor, indicativos de toxicidade neurológica. Também é rara a ocorrência de hemólise, leucopenia, anemia e trombocitopenia, e de alterações renais manifestadas por proteinúria e cilindrúria. Alguns pacientes têm hipersensibilidade ao medicamento, apresentando prurido, erupção maculopapular e urticariforme, eosinofilia, febre, hemólise e quadros clínicos semelhantes à doença do soro.

O principal efeito adverso da rifampicina está relacionado a sua toxicidade hepática. Em 20% a 30% dos pacientes em uso da droga, são demonstradas alterações hepáticas, pela elevação dos níveis séricos de transaminases e de bilirrubinas. Entretanto, a ocorrência de queixas clínicas e o aparecimento de icterícia e hepatomegalia surgem em apenas 1% dos pacientes. Habitualmente, a hepatotoxicidade manifesta-se nas primeiras 12 semanas da terapêutica, especialmente durante a terceira até a sétima semanas. O uso concomitante de outras drogas hepatotóxicas, os antecedentes de hepatopatia e o alcoolismo são fatores associados e contribuintes para a maior ocorrência da lesão hepática.

Também a superdose precipita a hepatotoxicidade. A simples elevação transitória das transaminases sanguíneas, não acompanhada de manifestações clínicas, regride sem a necessidade de interrupção do tratamento. Nos casos em que ocorre sintomatologia decorrente da hepatotoxicidade, o medicamento deve ser suspenso, observando-se habitualmente regressão da lesão.

Raramente a rifampicina pode causar pancreatite aguda, em decorrência de lesão tóxica. Também, de maneira rara, é descrita em pacientes com tuberculose renal a ocorrência de nefrite intersticial causada pela rifampicina, podendo acompanhar-se de granulomas e necrose tubular, levando à insuficiência renal aguda.

Nos pacientes que receberam superdose da rifampicina, juntamente com alterações tóxicas do fígado, pode ocorrer a denominada "síndrome do homem vermelho". Caracteriza-se pela intensa coloração vermelha da urina, fezes, lágrimas e saliva, adquirindo a pele uma tonalidade avermelhada que se assemelha à cor de lagostas cozidas. Os pacientes que utilizam a rifampicina de maneira irregular, ou nos quais a droga é administrada de maneira intermitente, uma ou duas vezes por semana, podem apresentar reações caracterizadas por

sensação de falta de ar, insuficiência renal, hemólise, choque e uma "síndrome gripal". Essas reações tendem a recorrer de forma mais grave a cada dose subsequente se o paciente persiste na tomada irregular do medicamento. A síndrome gripal é rara nas 12 primeiras semanas de administração, tornando-se mais frequente depois. Consiste em episódios de febre, calafrios, cefaleia, mialgias, sensação de dor nos ossos e tonteira, que se iniciam uma ou duas horas após a ingestão da rifampicina, durando cerca de oito horas. É possível que essa reação, bem como hemólise, choque e sensação de falta de ar, seja relacionada à presença de anticorpos circulantes contra a rifampicina. Habitualmente, a síndrome gripal regride com o uso regular do medicamento diariamente ou três vezes por semana; nos casos mais graves, nos quais os pacientes apresentam choque, falta de ar ou hemólise, a rifampicina deve ser suspensa.

Proteinúria, com eliminação de proteínas de cadeias leves, é observada com alguma frequência em pacientes usando a rifampicina. A rifampicina cora as fezes, urina, lágrimas e suor em vermelho, principalmente no início do tratamento. Os pacientes devem ser alertados para esse fato.

Em animais de experimentação, esse antibiótico mostrou atividade teratogênica ao início da gestação, principalmente com a ocorrência de hipodesenvolvimento, fenda palatina e espinha bífida. Não se conhece, ainda, o verdadeiro risco para o feto na espécie humana, mas existem relatos de redução no tamanho dos membros e hipoprotrombinemia, com tendência a hemorragias em crianças nascidas de mães que utilizaram o medicamento. Por tais motivos, a rifampicina deve ser evitada na gravidez, principalmente no seu início. No tratamento da tuberculose na gestante, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda manter a terapêutica com esquema tradicional (rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida), considerando-se que o benefício do seu emprego é superior ao risco de efeitos adversos para o feto. Nas gestantes com hanseníase, utilizam-se os esquemas habituais de tratamento, considerando-se a possibilidade do agravamento das lesões ou surtos reacionais durante a gestação.

A rifampicina é contraindicada em pacientes com hepatopatias graves.

Disponibilidade da Droga

A rifampicina consta da RENAME, e está disponível nos centros governamentais de atendimento à saúde, apresentada em formulações para uso oral, isolada em cápsulas com 300 mg e em suspensão com 100 mg/5 ml, e em associação com a isoniazida em cápsulas com 300 mg de rifampicina e 200 mg de isoniazida. Está disponível na especialidade farmacêutica de referência Rifaldin® (Sanofi-Aventis), nas mesmas formulações citadas para a droga isolada.

Rifabutina

A rifabutina é uma rifamicina semissintética, derivada da rifamicina SV, com atividade antimicrobiana similar à rifampicina, podendo ser ativa contra cerca de 30% das cepas do bacilo de Koch resistentes à rifampicina. Seu maior diferencial é a atividade contra micobactérias do complexo *M. avium-intracellulare* e contra os *M. scrofulaceum, M. fortuitum* e *M. kansasii*. A droga é ativa também contra o *M. leprae,* o *Helicobacter pylori* e contra o *Toxoplasma gondii.*

Essa rifamicina é absorvida de maneira rápida, mas incompleta, por via oral, apresentando biodisponibilidade de 12% a 20%. Distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo elevada concentração nos pulmões, cerca de 10 vezes superior à do sangue. Apesar da sua absorção oral incompleta, a concentração da droga no soro e nos tecidos é, muitas vezes, superior à concentração inibitória mínima para o *M. tuberculosis*. Entretanto, a concentração tissular da rifabutina pode não ser ativa, de maneira uniforme, contra os patógenos do complexo *M. avium-intracellulare*. A droga atravessa a barreira hematoencefálica mesmo na ausência de meningite, atingindo concentração no liquor correspondente a 50% daquela presente no sangue. Seu metabolismo e excreção são similares aos da rifampicina, o mesmo ocorrendo com as interações.

A principal indicação da rifabutina é o tratamento das infecções localizadas e disseminadas

determinadas pelo complexo *M. avium-intracellulare* (MAC), especialmente em pacientes com AIDS. Nas infecções causadas pelo MAC, é recomendada na dose única diária, em adultos, de 300 a 600 mg, associada ao etambutol (1,0 a 1,6 g/dia) e à claritromicina (1 g, de 12/12 horas). Outros tipos de associação estão em estudos, como a associação com a clofazimina (100 mg/dia) ou com a amicacina (500 mg a cada 12 horas), bem como a eficácia de doses da rifabutina superiores a 600 mg/dia. Não se conhece a potencialidade da rifabutina, sozinha ou associada à pirimetamina ou à atovaquona, na terapêutica da toxoplasmose.

No tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori*, a rifabutina (300 mg, uma vez ao dia) associada à amoxicilina (1 g, duas vezes ao dia) e ao pantoprazol (40 mg, duas vezes ao dia), durante dez dias, mostra-se eficaz e bem tolerada.

Essa rifamicina, administrada profilaticamente em pacientes com AIDS com contagem de linfócitos T4 inferior a 200/ml, reduz a ocorrência da infecção pelo complexo *M. avium-intracellulare*. A dose recomendada para adultos é de 300 mg/dia, mantida pelo menos até a recuperação imunológica do enfermo sob tratamento com drogas antirretrovirais, exceto se ocorrer infecção disseminada pelo complexo, quando será instituída a poliquimioterapia. A rifabutina não parece ser ativa na profilaxia da tuberculose; dessa maneira, deve ser instituída a prevenção com isoniazida e rifabutina se indicada a profilaxia contra os dois tipos de micobactérias.

Os efeitos adversos observados com a utilização da rifabutina são semelhantes aos relatados com a rifampicina. Esse antimicrobiano não é comercializado no Brasil. Contudo, seu emprego é possível em Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/AIDS para o tratamento da coinfecção tuberculose/HIV quando é necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir no esquema antirretroviral. Tal fato ocorre, em geral, por intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN. Nessa circunstância, a dose da rifabutina é de 150 mg/dia.

BIBLIOGRAFIA

Rifamicina SV e Rifamicina M

1. Bergamini N, Fowst G. Rifamycin SV. A review. Arzneimittelforschung 1965;15:953-1062.
2. Erel F et al. Severe anaphylaxis from rifamycin SV. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:257-60.
3. Furesz S, Timbal MT. Antibacterial actvity of rifamycins. Chemotherapia 1963;7:200-08.
4. Riva S, Silvestri LG. Rifamycins: a general view. Ann Rev Microbiol 1972;26:199-224.
5. Theisen IJ. Uso tópico de rifamicina SV no período transoperatório de cirurgias ortopédicas e traumatológicas. Rev Bras Clin Terap 1981;10:414-14.
6. Vega H, Vestidelo S. Tratamiento de lesiones dérmicas con rifamicina SV (spray). Invest Med Int 1983; 10:238-42.

Rifampicina

1. Baddour LM et al. Infective endocarditis – diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications. Circulation 2005;111:3164-84.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para a Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Ministério da Saúde: Brasília, 2008. 136 p.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284 p.
4. Brasil, Ministério da Saúde. Guia para o controle da hanseníase. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002. 90 p.
5. Brasil, Ministério da Saúde. Legislação Sobre o Controle da Hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. 48 p.
6. Campos HS. Diagnóstico e tratamento da tuberculose. Rev Bras Clin Terap 1991;20:267-81.
7. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:185-89.
8. Cobbold RJ et al. Treatment of gonorrhoea with single oral dose of rifampicin. Br Med J 1968;4:681-82.
9. II Consenso Brasileiro de Tuberculose – 2004. J Pneumol 2004;30 (Supl 1).
10. Dans P et al. Rifampin: antibacterial activity in vitro and absorption and excretion in normal young men. Am J Med Sci 1970;259:120-32.
11. Devine LF et al. Rifampin levels in serum and saliva and effect on meningococcal carriers. JAMA 1970;214:1055-59.
12. Dourado HV et al. Leishmaniose tegumentar americana: tratamento com rifampicina. Rev Bras Clin Terap 1975;4:1-6.
13. European Society of Cardilogy. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Eur Heart J 2009;30:2369-413.
14. Girling DJ, Hitze KL. Adverse reactions to rifampicin. Bull WHO 1979;57:45-49.
15. Green M et al. Duration of rifampin chemoprophyla-

xis for contacts of patients infected with *Haemophilus influenzae* type B. Antimicr Agents Chemoth 1992; 36:545-47.
16. Kemper CA et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four drug oral regimen. Ann Intern Med 1992;116:466-72.
17. Kitahara M et al. Enhanced efficacy of amphotericin B and rifampicin combined in treatment of murine histoplasmosis and blastomycosis. J Infect Dis 1976;133:663-68.
18. Konno K et al. Mode of action of rifampin on Mycobacteria. Am Rev Resp Dis 1973;107:1002-05.
19. Kritski AL et al. Tuberculose. Do ambulatório à enfermaria. 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000.
20. Nau R et al. Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. J Antimicrob Chemother 1992;29:719-24.
21. Outman WR et al. Intraocular penetration of rifampin in humans. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1575-76.
22. Paunescu E. In vivo and in vitro suppression of humoral and cellular immunological response to rifampicin. Nature 1970;228:1188-90.
23. Piscitelli SC, Rodvold KA. Drug interactions in infectious diseases. New Jersey, Humana Press, 2001.
24. Sanders WE Jr. Rifampicin. Ann Intern Med 1976; 85:82-86
25. Sippel JE et al. Rifampin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. Am Rev Respir Dis 1974;109:579-80.
26. Skolnick JL et al. Rifampin, oral contraceptives and pregnancy. JAMA 1976;236:1382.
27. Solera J et al. Doxycycline-rifampin versus docycycline--streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2061-67.
28. Steen JS, Stainton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. Lancet 1977;2:604-05.
29. Thong YH et al. Growth inhibiton of Naegleria fowleri by tetracycline, rifamycin and miconazole. Lancet 1977;2:876.
30. Wanke B et al. Associação da rifampicina à anfotericina B no tratamento da paracoccidioidomicose. Resultado em três pacientes tratados. Rev Inst Med Trop São Paulo 1984;26:205-11.
31. Wehrli W. Rifampin: mechanisms of action and resistance. Rev Infect Dis 1983;5(Suppl 3):S407-11.
32. WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report, series 675, 1982.

Rifabutina

1. Brogden RN, Fitton A. Rifabutin – a review. Drugs 1994;47:983-1009.
2. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:185-89.
3. Griffith DE et al. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. Clin Infect Dis 1995;21:594-98.
4. Hoy J et al. Quadruple-drug therapy for *Mycobacterium avium-interacellulare* bacteremia in AIDS patients. J Infect Dis 1990,161:801-05.
5. Masur H et al. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1993;329:898-904.
6. Nichols CW. Mycobacterium avium complex infection, rifabutin, and uveitis – is there a connection? Clin Infect Dis 1996;22(Suppl 1):S43-49.
7. Nightingale SD et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against Mycobacterium avium complex infection in AIDS. N Engl J Med 1993;329:828-33.
8. US Department of Health and Human Services. CDC. Recomendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. MMWR Morb Mort Wkly Rep 1993;42:14-20,1993.

Macrolídeos, Azalídeos, Cetolídeos e Estreptograminas

CAPÍTULO 17

Os macrolídeos e estreptograminas constituem um grupo de antibióticos formados quimicamente por heterosídeos, contendo um anel lactona macrocíclico. A classe dos antibióticos macrolídeos é uma das mais antigas e, por ter fórmula química de difícil manipulação, permaneceu longo tempo somente com drogas naturais, cujo antibiótico-padrão é a eritromicina. Mais recentemente, a tecnologia farmacêutica e química possibilitou a realização de modificações no núcleo central macrocíclico da eritromicina, surgindo antibióticos semissintéticos com propriedades químicas, antimicrobianas e farmacocinéticas diferenciadas da droga-mãe. Os azalídeos e os cetolídeos constituem subclasses de antibióticos macrolídeos, desenvolvidas a partir de modificações realizadas em laboratório sobre a eritromicina. As estreptograminas são antibióticos complexos de classe diferente, em que um de seus constituintes é um macrolídeo.

Os antibióticos deste grupo caracterizam-se por sua atividade sobre bactérias gram-positivas e cocos gram-negativos, atuando também sobre as bactérias atípicas e anaeróbias. Têm o mesmo mecanismo de ação, exercendo ação bacteriostática por bloquearem a síntese proteica bacteriana. As drogas ligam-se à subunidade 50S do ribossomo e impedem a transferência dos aminoácidos conduzidos pelo ARN de transporte para a cadeia polipeptídica em formação.

MACROLÍDEOS E DERIVADOS: AZALÍDEOS, CETOLÍDEOS

Os representantes naturais dessa classe de antibióticos disponíveis para uso clínico são, classicamente, a eritromicina e a espiramicina. O avanço da tecnologia possibilitou a obtenção de novos macrolídeos semissintéticos a partir da eritromicina e de derivados semissintéticos com estrutura química modificada, constituindo os azalídeos e os cetolídeos.

Os macrolídeos e derivados disponíveis no Brasil são: eritromicina, espiramicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina, azitromicina e telitromicina.

Eritromicina

Caracteres Gerais. Espectro e Mecanismo de Ação

A eritromicina é um antibiótico complexo descoberto em 1952, a partir de culturas do *Streptomyces erythreus*, formado por três componentes, as eritromicinas A, B e C, das quais a eritromicina A é a predominante e mais ativa. O conjunto dessas substâncias é referido como eritromicina básica.

A eritromicina é uma base fraca que, facilmente, forma ésteres com ácidos orgânicos, empregando-se na terapêutica, além da eritromicina base, os ésteres propionato, lactobionato, estearato, etilsuccinato, estolato, acistrato e outros. A eritromicina tem sabor amargo; melhorando seu sabor nos ésteres propionato, estolato e estearato. Os ésteres da eritromicina não têm ação antimicrobiana, funcionando como pró-drogas com melhor absorção por via oral, ou melhor tolerância, liberando a eritromicina ativa no sangue e em tecidos após sofrerem a ação de estearases tissulares.

A eritromicina base e seus ésteres são relativamente insolúveis em água. O gluceptato

e o lactobionato, por serem mais solúveis em água, são utilizados para a administração intravenosa. A eritromicina básica é inativada em solução ácida, o mesmo ocorrendo com seus ésteres. Por tal motivo, o emprego por via oral desse antibiótico exige a proteção contra o meio ácido do estômago, o que é alcançado por meio de envoltórios de dissolução entérica ou substâncias tampões, ou ainda pela preparação de sais relativamente insolúveis. Na prática médica, esta última forma é alcançada com o sal laurilsulfato do éster propionílico da eritromicina, conhecido genericamente como estolato de eritromicina. No Brasil, são empregados na terapêutica humana o estearato e o estolato de eritromicina.

A eritromicina age sobre bactérias gram-positivas (estreptococos, estafilococos, clostrídios, corinebactérias, listéria, *Erysipelothrix*) e cocos gram-negativos (gonococo, meningococo). Exerce sua ação, ainda, sobre as espiroquetas (treponemas, leptospiras), bacilo da coqueluche, actinomicetos, *Chlamydia*, *Campylobacter*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Gardnerella vaginalis*, *Vibrio cholerae* e a *Entamoeba histolytica*. É ativa contra o *Haemophilus ducreyi*, causador do cancroide, mas sua ação é ineficaz contra a maioria das estirpes de *Haemophilus influenzae*. Age contra o *Calymmatobacterium granulomatis*, causador do granuloma inguinal (donovanose), e tem atividade moderada sobre os germes anaeróbios, mas o *Bacteroides fragilis* é resistente. A eritromicina age contra riquétsias do grupo do tifo (*R. prowazekii*), mas não tem ação em riquétsias do grupo da febre maculosa (*R. rickettsii*), o que está relacionado a diferenças na composição do ribossomo entre essas bactérias.

O espectro de ação da eritromicina sobre as bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos e treponemas torna esse antibiótico um substituto natural da penicilina G, e é empregado como droga de segunda escolha em algumas infecções causadas por esses agentes infecciosos. Sua ação sobre estafilococos se faz sentir mesmo sobre aqueles resistentes à penicilina, tornando-se uma opção de escolha para o tratamento de infecções de pequena gravidade causadas por tais microrganismos. A excelente atividade sobre os bacilos da coqueluche e da difteria e sobre as legionelas, com virtual ausência de resistência à eritromicina, faz recair nesse antibiótico a primeira opção da terapêutica específica de coqueluche e difteria. Em relação às legioneloses, sua terapêutica no Brasil fica dificultada pela ausência de apresentações injetáveis da droga no país.

Como os demais antibióticos macrolídeos, a eritromicina é bacteriostática. Atua por inibição da síntese das proteínas, ao ligar-se à fração 50S do ribossomo, impedindo a fixação do ARN de transporte ao ribossomo e bloqueando o aporte dos aminoácidos componentes das proteínas. O local de ação da eritromicina é o mesmo dos demais macrolídeos, da clindamicina e da lincomicina e do cloranfenicol. Essas drogas, portanto, competem com a eritromicina pela fixação no receptor ribossômico, razão pela qual não devem ser usadas em associação.

Em concentração subinibitória, a eritromicina reduz a aderência do *Streptococcus pneumoniae* às células epiteliais respiratórias e diminui a lesão deste epitélio causada pela bactéria, possivelmente por interferir na liberação de pneumolisinas.

Além de sua ação antimicrobiana, a eritromicina, em concentrações elevadas, potencializa e estimula a migração de neutrófilos e aumenta a produção de interleucinas 1 e 6. Desconhece-se a importância clínica desse fato.

Resistência

Os bacilos gram-negativos pertencentes às enterobactérias e os não fermentadores são naturalmente resistentes à eritromicina e outros macrolídeos, por não serem permeáveis a esses antibióticos, além de poderem produzir enzimas que inativam as drogas. O desenvolvimento de resistência adquirida à eritromicina vem sendo observado com os *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, especialmente em ambiente hospitalar, onde a resistência do estafilococo já atinge 50% das amostras isoladas em alguns centros. A resistência do pneumococo vem crescendo em vários países, e já alcança 15% entre nós. A resistência do *Streptococcus pyogenes* é rara. Habitualmente, a resistência é cruzada com os demais antibióticos macrolídeos. Em relação à

lincomicina e clindamicina, poderá haver ou não a resistência cruzada.

A resistência adquirida pode resultar de mutações cromossômicas ou da aquisição de plasmídios. Nesse último caso, a resistência é induzida e cruzada com as lincosamidas e estreptograminas, agindo a eritromicina como um potente indutor, isto é, a resistência se manifestando durante o uso da droga.

O principal mecanismo bioquímico de expressão da resistência adquirida à eritromicina consiste em modificações na unidade 50S do ribossomo bacteriano, de tal maneira que o antibiótico não é mais capaz de se ligar ao seu receptor e alterar a síntese proteica. A resistência resulta de metilação da adenina presente no ARN ribossomal, diminuindo a afinidade da eritromicina e outros macrolídeos pelo ribossomo, impedindo, assim, a ligação das drogas com seu receptor. Dessa maneira, esses antibióticos deixam de exercer sua ação inibitória na síntese proteica. A resistência à eritromicina e demais macrolídeos, por metilação do ARN do ribossomo, habitualmente, afeta as lincosamidas e as estreptograminas, constituindo a denominada resistência MLS. Além desse mecanismo, a resistência adquirida à eritromicina e outros macrolídeos pode ser devida ao mecanismo de efluxo, no qual a droga é retirada da célula bacteriana logo após sua penetração por um mecanismo ativo de transporte comandado por genes cromossômicos.

Farmacocinética e Metabolismo

Absorção

A eritromicina e suas pró-drogas (ésteres) são absorvidas pela mucosa intestinal de modo satisfatório; porém, sofrem inativação no meio ácido do estômago e têm sua absorção reduzida quando administradas junto a alimentos. Isso porque a presença de alimentos no estômago torna o esvaziamento mais lento, sujeitando o antibiótico ao contato mais prolongado com o meio ácido, facilitando sua inativação. Para superar essas interferências em sua absorção, recomenda-se a administração da droga longe da alimentação e sob a forma de cápsulas com cobertura resistente aos ácidos e de comprimidos de desintegração entérica ou em suspensões tamponadas em sais insolúveis, como o hidróxido de alumínio. Esses elementos de interferência na absorção oral não se manifestam quando a eritromicina é utilizada sob a forma de estolato. Esse sal é mais estável em meio ácido, mantendo sua potência no pH do suco gástrico por longo período, e é bem absorvido quando administrado junto aos alimentos. Essa maior estabilidade do estolato de eritromicina, permitindo melhor absorção que os demais compostos do antibiótico, justifica os níveis sanguíneos mais elevados, regulares e prolongados com seu uso por via oral. A absorção intestinal da eritromicina processa-se ao nível da mucosa do duodeno, jejuno e porções iniciais do íleo, não sendo absorvida na porção terminal do intestino delgado e colo.

Os ésteres da eritromicina são dissociados, parcialmente, no intestino. A porção não dissociada é, também, absorvida, sofrendo hidrólise no sangue e nos tecidos, liberando a eritromicina livre, ativa. Essa dissociação tissular pode, contudo, não ser completa.

Após a administração oral da eritromicina básica ou do estearato, a concentração sérica máxima é alcançada em 1 a 4 horas, dependendo da rapidez do esvaziamento gástrico, declinando a concentração em 4 a 6 horas. No entanto, sendo o estolato menos influenciado pelas condições de acidez e presença dos alimentos no estômago, é compreensível que a administração desse sal permita a absorção de maior quantidade de substância básica ao nível intestinal, explicando os níveis sanguíneos mais elevados.

Difusão e Metabolismo

A eritromicina difunde-se facilmente nos tecidos e líquidos orgânicos, e dá concentrações terapêuticas nos líquidos pleural, peritoneal, ascítico, prostático e sêmen. Em pacientes com otite média, atinge concentração no exsudato do ouvido médio de cerca de 50% da sanguínea, o que não é suficiente para o combate a diversas estirpes do *Haemophilus influenzae*. Atinge concentrações, nos órgãos pélvicos femininos, suficientes para agir contra clamídias, ureaplasmas e gonococos. Sofre concentração no fígado, na bile e na linfa. Não atravessa a barreira hematoencefálica normal

ou inflamada e, portanto, não dá concentração terapêutica no líquido cefalorraquidiano. A eritromicina apresenta ligação às proteínas séricas variável entre 20% e 70%. Sua meia-vida sérica é de, em média, 1,5 hora, mas sua concentração nos tecidos é mais prolongada. Atravessa mal a barreira placentária, produzindo níveis, no plasma fetal, de somente 6% a 20% dos presentes no plasma materno, o que é insuficiente para agir nas infecções fetais. Não atinge concentração terapêutica no líquido amniótico. É segregada junto com o leite em concentrações elevadas de até 50% das presentes no plasma da nutriz. Essa concentração não é tóxica para o lactente, mas pode causar modificações na sua microbiota anaeróbia intestinal, havendo consequente diarreia.

A droga atinge elevada concentração no meio intracelular, daí sua ação sobre alguns microrganismos intracelulares, como riquétsias clamídias e legionelas. No entanto, a eritromicina não atinge concentração inibitória contra *Rickettsia rickettsii*.

A maior parte da eritromicina absorvida é metabolizada no fígado a metabólitos inativos. Parte significativa, contudo, é eliminada na bile sob forma ativa, o que representa seu principal meio de excreção. A parte da eritromicina ativa eliminada por via biliar é reabsorvida no intestino.

Com o uso da eritromicina e seus ésteres em gestantes não se evidenciaram efeitos lesivos para o feto ou a mãe. Deve-se, porém, evitar o estolato de eritromicina na gestante, pela possibilidade de efeitos adversos para o fígado.

Excreção

A excreção da eritromicina se faz principalmente por via biliar sob a forma ativa e de metabólitos. Passando ao intestino, a eritromicina é eliminada pelas fezes, que podem conter elevada concentração do antibiótico. Somente pequena quantidade (2% a 5%) de eritromicina ativa é eliminada na urina. A droga não sofre acúmulo em pacientes com insuficiência renal, devendo ser utilizada em doses e intervalos normais. Não é retirada por hemodiálise ou diálise peritoneal. Em pacientes com insuficiência hepática grave, a eritromicina sofre acúmulo no organismo, e não é recomendável seu emprego nessa circunstância. Caso seja indispensável sua administração, a dose deve ser reduzida em 30% a 50%.

Interações Medicamentosas

A eritromicina apresenta efeito antagônico com os demais macrolídeos, o cloranfenicol e as lincosamidas, pela competição no mesmo receptor de ação. É, também, antagônica com penicilinas e cefalosporinas, por exercer ação bacteriostática, inibindo o efeito bactericida dos beta-lactâmicos. Também se descreve antagonismo com o cotrimoxazol.

O uso concomitante da eritromicina com fenobarbital pode causar a metabolização acelerada do antibiótico, devido à indução de enzimas microssomais pelo barbitúrico.

A eritromicina inibe o citocromo P450, diminuindo o metabolismo de glicocorticoides, anticoncepcionais orais, teofilina e carbamazepina, causando o acúmulo tóxico dessas substâncias. Sendo assim, não é recomendável o emprego da eritromicina juntamente com a teofilina ou a aminofilina, a fim de evitar seus efeitos tóxicos (tonteira, palpitação, náuseas, vômitos, hipotensão arterial). Se necessário o uso associado, deve-se proceder ao ajuste na dose da teofilina. Da mesma forma, não se deve usar a carbamazepina junto com a eritromicina, para evitar os efeitos tóxicos resultantes do acúmulo daquele fármaco, representados por alucinações, vômitos, tonteira, confusão mental, ataxia, diplopia e choque. A interação com os corticosteroides pode causar sua acumulação e ação por tempo mais prolongado. O uso conjunto de eritromicina com anticoncepcionais orais (combinação de estrogênio e progestogênio) pode causar prurido e icterícia, que, em geral, desaparecem um mês após a suspensão das drogas.

A eritromicina também interfere no metabolismo da ciclosporina, da bromocriptina e da varfarina, causando elevação dos níveis séricos dessas substâncias e risco de toxicidade. Nos pacientes em uso do anticoagulante, a administração da eritromicina pode causar aumento do tempo de protrombina e risco de hemorragias. Nos enfermos em uso da bromocriptina, pode ocorrer aumento da atividade antiparkinsoniana e surgimento de discinesias.

A administração concomitante da eritromicina e da ergotamina pode causar vasoespasmo periférico e isquemia, devido à diminuição do metabolismo hepático. Também a prescrição de digoxina juntamente com eritromicina resulta em aumento da concentração da digoxina, com risco de intoxicação. Portanto, é recomendável a monitorização da concentração sanguínea da digoxina. Pacientes em uso de eritromicina não devem ser medicados com terfenadina, pois há registros de arritmias cardíacas, aumento do intervalo Q-T, parada cardíaca e morte.

Indicações Clínicas e Doses

Embora o estolato de eritromicina permita a obtenção de concentrações séricas mais elevadas que a substância base ou os demais ésteres, o emprego clínico das diferentes preparações não demonstra resultados terapêuticos diferentes entre elas.

A eritromicina é o antibiótico de eleição para o tratamento da coqueluche, empregada durante cinco a sete dias, e para a erradicação do bacilo diftérico em portadores e pacientes com difteria, utilizada durante sete a 10 dias. É, também, a principal droga antimicrobiana para o tratamento do eritrasma, das legioneloses e das pneumonias intersticiais causadas pelo *Mycoplasma pneumoniae*. Ademais, é um dos antibióticos que apresentam melhor eficácia no tratamento das infecções genitais e pélvicas (uretrites, colpites, anexites, prostatites) causadas pela *Chlamydia trachomatis* e pelo *Ureaplasma urealyticum*.

A eritromicina está indicada em diversas infecções em que se utiliza a penicilina G, e é seu substituto quando há hipersensibilidade a ela ou se prefere a administração oral de uma droga ativa. É empregada, com sucesso, nas infecções estreptocócicas da faringe e pele e na pneumonia pneumocócica e estreptocócica. Nas faringoamigdalites estreptocócicas, o uso da eritromicina, durante cinco dias, oferece resultados similares ao emprego da penicilina V, durante 10 dias. Tem indicação na sífilis sem envolvimento neurológico, sendo utilizada como droga alternativa em pacientes com hipersensibilidade às penicilinas. Na sífilis em gestantes, porém, não oferece segurança no tratamento da infecção fetal, devido à sua pequena passagem pela placenta. Também, existem relatos de ineficácia da eritromicina na terapêutica da sífilis em pacientes com AIDS.

Além das indicações descritas, a eritromicina constitui uma das alternativas para o tratamento do cancro mole (cancroide) e da angina de Vincent. Pode ser indicada para o tratamento do tétano, infecções por *Campylobacter* e infecções por *Gardnerella vaginalis* (vaginites, uretrites, infecção pélvica e puerperal). É uma das opções para o tratamento específico da cólera, principalmente em crianças, nas quais as tetraciclinas são contraindicadas. Pode, ainda, ser usada no tratamento da amebíase, sob a forma de estearato, em cápsulas especiais de liberação no íleo terminal, onde o antibiótico não é absorvido.

A eritromicina constitui a principal droga alternativa às penicilinas para a profilaxia da febre reumática e da endocardite bacteriana, em pacientes com fatores predisponentes que vão se submeter a procedimentos dentais e orofaríngeos. Pode, também, ser indicada em associação aos aminoglicosídeos, por via oral, para a profilaxia da infecção em cirurgia colorretal.

Seja na forma básica ou de ésteres, a eritromicina é utilizada por via oral na dose de 30 a 40 mg/kg/dia, dividida de 6/6 horas. Adultos, em geral, recebem 500 mg, de 6/6 horas. O estolato de eritromicina é recomendado na dose referida, fracionado de 8/8 horas (em adultos, 500 mg, de 8/8 horas). Em pacientes com legionelose, o tratamento por via oral utiliza a dose de 3 g/dia, em adultos, esquema terapêutico difícil de ser tolerado pelo enfermo.

Devido à sua ação sobre o *Propionibacterium acnes*, a eritromicina é indicada por via oral e/ou em aplicação tópica no tratamento da acne. Para uso tópico, é empregada em solução de eritromicina base a 2% isolada ou associada ao peróxido de benzoíla, duas vezes ao dia, durante cerca de 90 dias. O uso sistêmico do antibiótico nesta indicação vem sendo condenado em razão dos efeitos adversos e da seleção de microrganismos resistentes.

Na profilaxia da febre reumática, em pessoas alérgicas às penicilinas, a eritromicina é recomendada na dose de 250 mg a cada 12 horas, por tempo não inferior a cinco anos.

Em pacientes com fatores predisponentes e alérgicos às penicilinas, que vão se submeter a manipulações orofaríngeas, a droga é utilizada na dose de 1 g (20 mg/kg, em crianças), uma hora antes do procedimento e 500 mg (10 mg/kg, em crianças), seis horas após. Na cirurgia colorretal, o esquema de profilaxia utilizando a eritromicina em associação com neomicina ou gentamicina é descrito no Capítulo 9 (sobre profilaxia antibiótica).

Além do uso terapêutico na difteria e coqueluche, a eritromicina é utilizada na profilaxia dessas infecções em contactantes não imunes. A droga é ministrada nas doses habituais durante sete dias, nos contactantes suscetíveis à difteria, e de 10 a 14 dias, nos suscetíveis à coqueluche.

No tratamento da sífilis primária ou secundária, recomenda-se que esse antibiótico seja mantido por 10 dias. Na terapêutica da cólera, é utilizada durante cinco dias. No tratamento da amebíase, utilizando-se preparações especiais que tornam a droga não absorvível, a eritromicina é recomendada na dose de 150 mg, via oral, de 12/12 horas, para adultos.

A eritromicina pode ser administrada em lactentes e prematuros nas doses habituais, pois é metabolizada de maneira adequada, não sofrendo acumulação no sangue e em tecidos destas crianças. A droga pode, também, ser empregada em gestantes, devendo-se, nesse caso, evitar a prescrição do estolato, pela possibilidade de ocorrer icterícia colestática com este sal. Embora não se conheçam efeitos tóxicos dos demais sais da eritromicina ou da base para a gestante e o feto, com frequência, a droga deixa de ser empregada ou é suspensa a sua utilização na grávida, devido aos efeitos colaterais digestivos, manifestados por náuseas, vômitos e dor abdominal. A eritromicina é particularmente indicada na gestante no tratamento do cancroide e da donovanose, como uma alternativa às tetraciclinas e ao cotrimoxazol.

Efeitos Adversos

O efeito colateral mais frequente com a administração da eritromicina e de seus ésteres por via oral é a intolerância digestiva, particularmente em adultos, atribuída à ação estimuladora da contratilidade do intestino delgado. Manifesta-se por náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, pirose, distensão abdominal, flatulência e diarreia. Tais efeitos, por vezes, regridem ao se mudar a preparação comercial prescrita ao paciente; mas, habitualmente, são intensos e intratáveis, necessitando a suspensão do medicamento. Por via IM, a eritromicina é causa de dor no local da injeção, não sendo, em geral, tolerada, apesar da recomendação da injeção profunda no músculo. Por via IV, causa dor no trajeto venoso e flebites, sendo utilizada por tal via somente em caráter de exceção.

A eritromicina não apresenta efeitos tóxicos nas doses terapêuticas. Entretanto, pode causar ototoxicidade, com perda da audição, que poderá se reversível. Tal quadro é observado com a administração de altas doses (superdosagem), mas pode ocorrer em indivíduos idosos ou com insuficiência renal que recebam doses superiores a 2 g ao dia, bem como em pacientes com insuficiência hepática nos quais não se promoveu o ajuste da dose. Quadros de pancreatite aguda têm sido, também, relatados como manifestação de toxicidade, em decorrência da ingestão de doses elevadas deste antibiótico (superdosagem). A eritromicina é contraindicada em crianças recém-nascidas devido ao risco de causar estenose hipertrófica do piloro e intolerância digestiva.

Superinfecções podem ocorrer com o uso da eritromicina, particularmente em vias aéreas, embora tal ocorrência não seja frequente. Manifestações de hipersensibilidade, em geral benignas, surgindo sob a forma de prurido, erupção maculopapular, febre e eosinofilia, são raras.

Problema mais importante é a possibilidade do surgimento de icterícia colestática, observada mais frequentemente em adultos e com o emprego do estolato de eritromicina. Tal efeito colateral não é, habitualmente, registrado com o uso da eritromicina base ou dos demais ésteres, sendo atribuído a uma especial idiossincrasia de determinados indivíduos, nos quais a droga determina um efeito hepatotóxico. Estudos têm revelado que o sal laurilsulfato não é o responsável pelo quadro, o qual parece ser provocado pela ligação do éster propiônico na posição 2 da eritromicina básica. O quadro clínico da hepatotoxicidade do estolato de eri-

tromicina pode assemelhar-se ao da colecistite aguda. Há queixas de náuseas, dor abdominal, vômitos, febre e surgimento de acolia fecal, colúria, icterícia e hepatomegalia dolorosa. As transaminases e a fosfatase alcalina séricas geralmente se elevam. A lesão hepática tem sido referida em até 10% a 15% de pacientes adultos que usaram o estolato de eritromicina, e é reversível com a suspensão do medicamento. Embora mais rara, a colestase tem sido descrita, também, com o etilsuccinato e o estearato.

Disponibilidade da Droga

Não existem produtos comerciais injetáveis da eritromicina no Brasil. O estearato de eritromicina consta da RENAME e é disponível nos centros governamentais de atenção à saúde. É comercializado na especialidade farmacêutica de referência Pantomicina® (Abbott), em drágeas com 500 mg, e em suspensão oral com 125 mg/5 ml e 250 mg/5 ml. O estolato de eritromicina é comercializado na especialidade farmacêutica de referência Eritrex® (Ache), em comprimidos com 500 mg e suspensão oral com 125 mg/5 ml e 250 mg/5 ml. A eritromicina é, também, disponível em cremes e soluções de uso tópico.

Espiramicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação. Farmacocinética

A espiramicina é um antibiótico macrolídeo complexo formado por três componentes, descrita, em 1954, a partir de culturas do *Streptomyces ambofaciens*. Suas propriedades antimicrobianas são semelhantes às da eritromicina, apresentando potência antimicrobiana menor. No entanto, sua concentração tissular é maior que a da eritromicina, fazendo com que estes macrolídeos se equivalham na ação terapêutica contra as bactérias sensíveis. Existe resistência cruzada entre a espiramicina e a eritromicina.

A espiramicina é bastante ativa contra o *Streptococcus mutans*, germe associado com a cárie dentária, e contra outros microrganismos da microbiota oral relacionados com gengivites e periodontites crônicas, como *Bacteroides gingivalis*, *B. intermedius* e *Treponema denticola*. Mostra-se, também, ativa contra o *Toxoplasma gondii*. Como os demais macrolídeos, a espiramicina é primariamente bacteriostática, por interferir na síntese proteica.

A espiramicina é absorvida por via oral, não havendo interferência do pH ácido do estômago em sua absorção. Também os alimentos não interferem em sua absorção oral. A biodisponibilidade da espiramicina por via oral situa-se entre 36% e 50%. Após a absorção, distribui-se e sofre concentração em vários órgãos, particularmente as amígdalas, baço, fígado, rins, pulmões, coração, tecido linfático, secreção brônquica, saliva, e também nos ossos, seios da face, próstata e tecidos pélvicos femininos (ovário, trompas de Falópio, útero, vagina). Essa alta concentração tissular, superior à concentração sanguínea, explica por que a droga é mais ativa *in vivo* do que *in vitro*. Não atravessa a barreira hematoencefálica, nem atinge concentração intraocular adequada. Alcança elevada concentração na placenta, mas não atravessa, de modo adequado, a barreira placentária, sendo referidos níveis no sangue fetal variáveis, correspondentes a 7% a 50% dos presentes no sangue materno. Quando utilizada por vários dias em animais (macacos Rhesus), pode atingir concentração em alguns tecidos fetais, especialmente o fígado e o baço, mas não alcança concentração no cérebro do concepto. Dessa maneira, o tratamento precoce com espiramicina pode prevenir a transmissão do *T. gondii* para o feto e, mesmo, agir contra o parasita situado em alguns tecidos fetais, mas não garante ação terapêutica contra a toxoplasmose cerebral do feto.

A espiramicina penetra em macrófagos, exercendo ação contra os microrganismos intracelulares sensíveis. Daí sua eficácia nas infecções por clamídias. A meia-vida sérica da espiramicina é de 4 a 5 horas. Sua ligação às proteínas do plasma é baixa, de cerca de 30%. A droga sofre metabolização parcial no fígado e é eliminada, principalmente, por via biliar, atingindo níveis na bile 15 a 40 vezes superiores aos encontrados no sangue. A eliminação urinária é de, somente, 10%. Não há necessidade de ajustes ao administrá-la em pacientes com insuficiência renal, mas é prudente evitá-la naqueles com insuficiência hepática grave.

A espiramicina não interfere no citocromo P450, enzima microssomal envolvida no metabolismo hepático de diferentes medicamentos. Dessa maneira, a droga não altera os níveis da teofilina, cafeína e antipirina e só discretamente eleva a concentração da carbamazepina.

Indicações Clínicas e Doses. Efeitos Adversos

A espiramicina constitui uma alternativa terapêutica para as infecções causadas por cocos gram-positivos, sobretudo em pacientes alérgicos às penicilinas. Concorre com a eritromicina no tratamento de amigdalites, sinusites, otites, bronquites e pneumonias determinadas por estreptococos, pneumococos e estafilococos. Tem-se mostrado eficaz no tratamento de uretrites por clamídias. Particularmente, é uma excelente indicação para as gengivites e outras infecções bucodentárias, devido à sua atividade contra a flora aeróbia e anaeróbia envolvida na gênese de tais processos e por sua elevada concentração salivar.

Em pacientes alérgicos às penicilinas, a espiramicina é uma alternativa no tratamento da sífilis não neurológica. Pode ser utilizada para a erradicação do gonococo, em portadores bucofaríngeos do germe. A droga pode ser indicada para a profilaxia da febre reumática e na profilaxia da infecção meningocócica, em contactantes íntimos de pacientes com esta infecção, substituindo a rifampicina ou a minociclina.

A espiramicina pode ser utilizada no tratamento da toxoplasmose adquirida em sua forma linfoglandular e na toxoplasmose aguda da gestante, desde que o feto não esteja infectado. Não é recomendada para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita, nem para a uveíte toxoplásmica, nem para a toxoplasmose do indivíduo imunocomprometido. Nessas situações, a toxoplasmose deve ser tratada com a associação de sulfadiazina com pirimetamina.

Devido aos potenciais efeitos tóxicos da sulfa e da pirimetamina, na gestante com toxoplasmose aguda, tem sido recomendado, uma vez estabelecido o diagnóstico, o início imediato da espiramicina, que deverá ser usada durante toda a gravidez se for demonstrado que o feto não foi infectado pelo protozoário. A espiramicina diminui a possibilidade de anomalias fetais, caso o parasita se situe na placenta e não tenha passado ao concepto. Entretanto, não modifica o curso das alterações cerebrais no feto, caso este já tenha sido infectado previamente à instituição da terapêutica. Dessa maneira, a espiramicina pode não ter ação na mais grave consequência da toxoplasmose congênita. Nos casos em que a infecção fetal é demonstrada no curso da gravidez (através de alterações visíveis por métodos de imagens, ou por sorologia ou cultura de sangue colhido no feto intra-útero ou por demonstração de antígenos do *T. gondii* no líquido amniótico), a terapêutica deverá ser instituída com a sulfadiazina e a pirimetamina. Esta medicação é mantida durante toda a gestação, associando-se o ácido folínico (ver sulfas e pirimetamina). Um esquema terapêutico alternativo consiste na administração de cursos de três semanas de espiramicina alternados com cursos de três semanas com a associação sulfadiazina (4 g/dia) com pirimetamina (25 mg/dia), até o final da gravidez. Contudo, esse esquema vem sofrendo críticas, por não garantir níveis adequados de substâncias ativas contra o *T. gondii* no sistema nervoso do feto. Outro esquema alternativo consiste no uso diário da espiramicina, em doses plenas, e doses semanais de sulfadoxina (1 g) associada com pirimetamina (50 mg) (dois comprimidos de Fansidar®). Ao se usar as sulfonamidas com a pirimetamina, necessariamente, a paciente deve receber ácido folínico na dose diária de 5 mg e realizar exames hematológicos seriados. Nos esquemas utilizando sulfonamidas, ao final da gestação, é prudente substituir a sulfa pela clindamicina ou a espiramicina, devido ao risco de *Kernicterus* no recém-nascido.

A espiramicina é utilizada por via oral na dose de 150.000 a 300.000 U/kg/dia (50 a 100 mg/kg/dia), fracionada de 6/6 ou 8/8 horas. Adultos, habitualmente, recebem 2 a 3 g/dia (seis a nove milhões de Unidades Internacionais). No tratamento da toxoplasmose da gestante cujo feto não está infectado, o antibiótico deve ser utilizado na dose de 3 g/dia e mantido durante toda a gestação. Na toxoplasmose linfoglandular, a terapêutica é mantida por três a seis semanas, de acordo com a melhora clínica. Na profilaxia da infecção meningocócica

e no tratamento do portador de gonococo na orofaringe, a droga é mantida por cinco dias. Em pacientes com uretrite não gonocócica, a espiramicina é recomendada na dose de 1 g de 12/12 horas, durante 10 dias. Em pacientes com legionelose, a espiramicina é preferentemente empregada no início da terapêutica por via IV (não disponível no Brasil), na dose de 1 g de 8/8 horas. Após o oitavo dia, a droga pode passar para o uso oral, na mesma dose.

A espiramicina é um macrolídeo que apresenta boa tolerância por via oral. São pouco frequentes e, quando presentes, de pequena intensidade, queixas de náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. É comum, porém, a sensação de gosto amargo, em resultado da excreção salivar do fármaco. Reações de hipersensibilidade podem, eventualmente, ocorrer, geralmente sob a forma de erupção maculopapular. Muito raramente, em doses elevadas, pode ser causa de parestesias. Não são descritos fenômenos hepatotóxicos, mas raramente pode causar trombocitopenia.

Disponibilidade da Droga

A espiramicina é disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Rovamicina® (Sanofi-Aventis), em cápsulas com 1.500.000 U (500 mg).

Roxitromicina

A roxitromicina é um derivado semissintético da eritromicina, introduzida para uso clínico em 1983. Apresenta propriedades antimicrobianas semelhantes às da eritromicina, diferenciando-se desta por sua meia-vida prolongada. Além da atividade sobre bactérias, que partilha com a eritromicina, a roxitromicina tem ação irregular sobre *Isospora belli* e *Cryptosporidium parvum*. Além de sua ação antimicrobiana, a roxitromicina estimula a migração de neutrófilos para o foco infeccioso.

A grande vantagem da roxitromicina reside em sua longa meia-vida no soro, superior a 12 horas, o que se deve à sua boa distribuição tissular e à elevada ligação às proteínas do soro, de cerca de 85%. Tal fato permite sua administração em dose única diária ou fracionada em duas tomadas diárias.

A roxitromicina é estável em meio ácido, sendo absorvível por via oral. A absorção é rápida, não sofrendo interferência dos alimentos e da coadministração de antiácidos e ranitidina. Esse antibiótico apresenta concentração elevada em tecido pulmonar, amígdalas, baço, fígado, próstata, trato genital feminino, secreção brônquica, exsudato de ouvido médio, saliva, lágrimas e líquido sinovial. É pequena sua presença no leite materno. Sofre metabolização parcial, formando-se metabólitos que são eliminados pela urina. A maior parte da dose administrada (74%) é eliminada inalterada, principalmente por via biliar. Não é necessário realizar ajustes de dosagem em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

A roxitromicina é utilizada em infecções respiratórias altas e baixas (sinusite, otite, faringite, amigdalite, bronquite, pneumonia) e em piodermites determinadas por germes sensíveis, com resultado favorável em cerca de 80% dos casos. Também apresenta bons resultados nas infecções odontogênicas agudas. Em função de sua atividade contra clamídias, micoplasmas e ureaplasmas, o fármaco tem sido eficaz em 90% das uretrites não gonocócicas. Devido à sua particular potência antimicrobiana contra legionelas, esse antibiótico constitui uma adequada opção terapêutica nas legioneloses de pequena gravidade. Também na diarreia por *Isospora belli* em pacientes com aids, o emprego da roxitromicina por 15 dias apresenta resultados favoráveis, mesmo nos casos de falha terapêutica com a associação de sulfas com trimetoprima ou pirimetamina. A droga pode ser uma alternativa para o tratamento da infecção por *Cryptosporidium parvum* em pacientes com aids.

A roxitromicina é recomendada em adultos na dose de 300 mg, em dose única diária, ou 150 mg, de 12/12 horas, por via oral. Nas infecções genitais por clamídias e micoplasmas, emprega-se a dose de 300 mg de 12/12 horas. Em crianças, é utilizada na dose de 5 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas.

Efeitos colaterais podem ocorrer em até 7% dos pacientes, manifestados por náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Raramente surgem manifestações de hipersensibilidade, e é excepcional a ocorrência de elevação das transaminases séricas.

Aplicam-se à roxitromicina as mesmas interações referidas para a eritromicina. Em especial, pode haver interação entre a roxitromicina e a ergotamina e outros alcaloides do ergot de centeio, provocando ergotismo, com isquemia e necrose de extremidades. Por tal motivo, esses medicamentos não devem ser prescritos juntos.

A roxitromicina é comercializada no Brasil em apresentação genérica (Roxitromicina®), em comprimidos com 300 mg, e na especialidade farmacêutica de referência Rulid® (Sanofi-Aventis), em forma de comprimidos com 150 mg e 300 mg e em suspensão com 50 mg/5 ml. Está, também, disponível em medicamentos similares.

Claritromicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A claritromicina é um antibiótico semissintético derivado da eritromicina, comunicado em 1984, com atividade contra estreptococos, estafilococos, pneumococos e bacilo da coqueluche similar à da eritromicina. Destaca-se por ser mais eficaz contra as bactérias atípicas, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella*, e distingue-se da eritromicina por agir contra *Haemophilus influenzae*. Ademais, a droga é ativa contra *Mycobacterium leprae*, *M. avium-intracellulare*, *Helicobacter pylori* e o *Toxoplasma gondii*. Juntamente com a amicacina, é a droga que apresenta maior atividade contra micobactérias de crescimento rápido, em particular *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*. Não age contra o bacilo da tuberculose. Como a eritromicina, *in vitro* é pouco ativa contra a *Rickettsia rickettsii* (causadora da febre maculosa), mas é eficaz contra a R. prowazekii (causadora do tifo epidêmico). A claritromicina tem atividade bacteriostática contra os microrganismos sensíveis, agindo de modo semelhante ao dos demais macrolídeos. No entanto, contra o *Streptococcus pneumoniae* tem atividade bactericida rápida em concentração pouco superior à concentração inibitória mínima. A droga tem um efeito pós-antibiótico prolongado, de três a quatro horas, contra estreptococos, estafilococos e hemófilo.

Farmacocinética

A claritromicina apresenta boa absorção por via oral e propicia níveis séricos mais elevados e prolongados que a eritromicina. Apresenta a biodisponibilidade de cerca de 55%. A droga é estável em meio ácido, não sofrendo a ação do suco gástrico. Os alimentos não interferem em sua absorção. Uma apresentação da claritromicina de absorção lenta, capaz de manter nível terapêutico circulante e nos tecidos durante 24 horas, tem melhor biodisponibilidade quando administrada junto a alimentos. Sua meia-vida é de cinco a sete horas, incluindo seu metabólito ativo 14-hidróxi derivado.

A droga difunde-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo elevada concentração no fígado, pele, mucosa nasal, seios da face, pulmões, amígdalas e vias urinárias. Esse antibiótico penetra no interior das células, alcançando elevada concentração em granulócitos e macrófagos humanos. Sofre metabolização hepática, através da hidroxilação na posição 14 do seu anel. O derivado 14-hidroxilado mantém a atividade antimicrobiana da substância natural.

A eliminação da claritromicina e seu metabólito se faz, predominantemente, por via renal. Dessa maneira, em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida das substâncias fica prolongada, situando-se em 12 horas quando o *clearance* da creatinina (CC) é de 30 a 80 ml/min, e atingindo 32 horas quando o CC é inferior a 30 ml/min. Em razão desse acúmulo, é recomendado que, em pacientes adultos com insuficiência renal grave, com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min, a claritromicina na apresentação de absorção rápida seja administrada na dose inicial de 500 mg, seguida da dose de 250 mg a cada 12 horas. Em pacientes com insuficiência hepática, a administração da claritromicina se faz de modo semelhante a indivíduos sem hepatopatias.

Interações Medicamentosas

A claritromicina tem ação inibitória sobre o sistema de enzimas do citocromo P450 e, por isso, aumenta a concentração de várias substâncias que são metabolizadas por este sistema enzimático. Dessa maneira, interfere com

o metabolismo e aumenta o nível sanguíneo de teofilina, midazolan e outros benzodiazepínicos, clozapina e outros neurolépticos, rifabutina, carbamazepina, digoxina, terfenadina, varfarina, cisaprida, sildenafil, lovastatina, fenitoína e ciclosporina, causando intoxicação por essas drogas. A claritromicina pode ser coadministrada com o indinavir, em pacientes com AIDS, sem ocorrer interações clínicas significantes. Mas não deve ser administrada em pacientes em uso de atazanavir (aumento do nível da claritromicina e risco de surdez), nem de efavirenz (diminuição do nível da claritromicina).

Indicações Clínicas e Doses

Por sua ação sobre os microrganismos gram-positivos, o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis*, a claritromicina apresenta indicação nas infecções das vias aéreas superiores e inferiores. Dessa maneira, é eficaz no tratamento de faringites e amigdalites purulentas, sinusites agudas e otite média bacterianas, bronquites agudas e agudizadas, broncopneumonias e pneumonias bacterianas. Tem indicação especial nas infecções pulmonares causadas pela *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*. É eficaz no tratamento da coqueluche e das piodermites, compreendendo os casos de impetigo, furunculose, ectima e as celulites, habitualmente causadas por estafilococos e estreptococos.

É citada sua eficácia no tratamento da febre maculosa do Mediterrâneo, causada por *Rickettsia conorii*, mas não existem informações sobre sua atuação na febre maculosa causada por *Rickettsia rickettsi*, e esta riquétsia é pouco sensível à claritromicina *in vitro*.

A claritromicina é a principal droga para o tratamento de infecções por micobactérias do complexo *M. fortuitum-chelonae*, manifestadas, sobretudo, por úlceras crônicas, granulomas das piscinas, abscessos cutâneos em local de traumas, osteomielites e doença pulmonar. A claritromicina deve ser associada a amicacina durante duas a quatro semanas e, em seguida, uma outra droga de uso oral, como o ciprofloxacino ou a doxiciclina. O tratamento é prolongado por seis a 12 meses, e as drogas são empregadas nas doses usuais.

Nas infecções bacterianas das vias respiratórias e nas piodermites, a claritromicina é recomendada em adultos na dose de 250 a 500 mg, de 12/12 horas, e, em crianças, na dose de 15 mg/kg/dia, fracionada a cada 12 horas, mantida pelo prazo mínimo de sete dias. Em adultos, pode ser utilizada a apresentação em comprimido de absorção prolongada, na dose única diária de 1 g. Nas infecções por clamídias, micoplasmas e legionelas, a dose é de 500 mg, de 12/12 horas, em pacientes adultos, mas é recomendável iniciar o tratamento por via IV, nos casos de legionelose, devido à maior gravidade dessa infecção.

A descoberta da claritromicina modificou o prognóstico da infecção pelo complexo do *M. avium-intracellulare* (MAC), em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, possibilitando a recuperação dos enfermos, antes com prognóstico muito reservado. É utilizada em associação com o etambutol e o ofloxacino. A rifabutina, só disponível no Brasil em situações especiais (ver Capítulo 16) ou uma outra fluoroquinolona podem ser alternativas ao ofloxacino. A amicacina pode ser utilizada como quarta droga (Tabela 17.1). Nesses esquemas, a claritromicina é empregada na dose, em adultos, de 500 mg, de 12/12 horas, por via oral. O tratamento é prolongado, mantido por 12 a 40 semanas ou até a recuperação do estado imunitário do paciente pela terapêutica com drogas antirretrovirais. Caso a amicacina seja prescrita, esse antibiótico será empregado por quatro semanas. A claritromicina (ou a azitromicina) é empregada na profilaxia primária e secundária da infecção por MAC, em pacientes HIV positivos. Na profilaxia primária, com CD4 < 50 células/mm^3, a claritromicina é empregada na dose de 500 mg, duas vezes ao dia, mantida até que o nível de CD4 seja superior a 100 células/mm^3 por, no mínimo, três meses. Na profilaxia secundária, a claritromicina, na dose referida, associada com etambutol (15 mg/kg/dia), em dose única diária, é mantida até que o paciente permaneça seis meses com CD4 superior a 100 células/mm^3.

Também na terapêutica da toxoplasmose cerebral, em pacientes com aids, a claritromicina se mostra um medicamento alternativo, especialmente nos pacientes com

Tabela 17.1
Tratamento de Infecção por *Mycobacterium Avium-intracellulare*

Esquema principal		Drogas alternativas	
Claritromicina	500 mg 12/12 h	Azitromicina	500 mg/dia
Etambutol	1.200 mg/dia		
Ofloxacino	400 mg 12/12 h	Ciprofloxacino	750 mg 12/12 h
Amicacina*	500 mg 12/12 h		

Obs.: 1) As duas drogas mais importantes são a claritromicina (ou, alternativamente, a azitromicina) e o etambutol
2) A amicacina entra no esquema como quarta droga, em situações de elevada gravidade
3) Quando disponível, a fluoroquinolona pode ser substituída por rifabutina (300 mg/dia)
4) Crianças são tratadas somente com a claritromicina ou a azitromicina com etambutol. Não há recomendação para uso de fluoroquinolona, mas seu emprego pode ser considerado, na dependência da gravidade
5) O tratamento deve ser mantido, pelo menos, por oito semanas, podendo ser suspenso com a melhora clínica e imunológica do paciente

hipersensibilidade aos sulfamídicos. Nessa indicação, a claritromicina é utilizada na dose, em adultos, de 1 a 2 g/dia, fracionada em tomadas a cada 12 horas, associada com a pirimetamina, empregada na dose inicial de 100 a 200 mg no primeiro dia, seguida da dose de 50 a 75 mg/dia. O paciente deve receber, também, o ácido folínico na dose de 15 a 20 mg/dia. Na toxoplasmose, a terapêutica é recomendada por seis semanas, mantendo-se o emprego dos antimicrobianos até a recuperação do estado imunitário dos pacientes. Na terapêutica de manutenção, as doses são reduzidas à metade.

Mais recentemente, a claritromicina vem sendo investigada na terapêutica da hanseníase, em associação com a rifampicina ou a minociclina ou uma quinolona fluorada. Trabalhos experimentais sugerem a utilização da claritromicina associada com a minociclina ou, então, essa associação e mais o ofloxacino em tomadas diárias, junto com a rifampicina, em dose mensal, para o tratamento da hanseníase multibacilar.

Além das indicações referidas, a claritromicina é prescrita nas diarreias causadas pelo *Campylobacter* e em infecções geniturinárias por clamídias e micoplasmas.

Nos pacientes com infecção pelo *Helicobacter pylori*, com úlcera péptica, linfoma gástrico MALT ou gastropatia hipertrófica, é consenso a indicação de tratamento com associação tríplice de medicamentos composta de um inibidor de bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol) e dois antimicrobianos. Mais frequentemente, são utilizados a claritromicina (500 mg, de 12/12 horas) e a amoxicilina (1 g, de 12/12 h), mas são empregados, também, o metronidazol e sais de bismuto. O tratamento deve ser mantido por sete dias.

Efeitos Adversos

A claritromicina vem-se revelando um antibiótico com boa tolerância por via oral e baixa toxicidade. Alguns pacientes queixam-se de náuseas, vômitos, tonteiras, cefaleia, dor abdominal, em geral, não sendo necessário suspender o uso do medicamento. Existem relatos de hipoacusia em pacientes recebendo 2 a 3 g/dia do antibiótico. Raramente, a droga causa trombocitopenia, taquicardia ventricular e psicose maníaca aguda. Raramente, também, pode causar arritmias, com prolongamento do espaço Q-T e *torsade de pointes*. Contudo, essas manifestações são frequentes com o uso concomitante de cisaprida, motivo pelo qual é contraindicada esta associação. Por via IV, a claritromicina provoca desconforto e dor por ser irritante para o endotélio vascular; por tal motivo, deve ser administrada diluída em solução glicosada, lentamente, em 30 a 60 minutos.

Disponibilidade da Droga

A claritromicina consta da RENAME e deve ser disponível em hospitais governamentais. É comercializada em apresentação genérica (Claritromicina®) e na especialidade farmacêutica de referência Klaricid® (Abbott) e em medicamentos similares em comprimidos com 250 mg e 500 mg, em solução oral com 125 mg/5 ml e 250 mg/5 ml e em frasco-ampola com 500 mg. É, também, disponível em comprimidos de absorção prolongada, com 500 mg, para ser administrada em dose única diária (Klaricid ud®).

Azitromicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A azitromicina constitui o protótipo da subclasse dos azalídeos. Foi introduzida para uso clínico em 1986 e diferencia-se da eritromicina por seu espectro de ação mais amplo, capaz de agir contra microrganismos gram-negativos, e por sua farmacocinética mais favorável e melhor tolerância.

A azitromicina é ativa contra *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphteriae* em concentrações duas a quatro vezes menos potentes que a da eritromicina. Por outro lado, sua ação contra vários microrganismos gram-negativos é maior, mostrando-se duas a oito vezes mais potente contra *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella melitensis*, *Pasteurella multocida* e espécies de *Campylobacter* e *Legionella*. A azitromicina é, particularmente, ativa contra *Gardnerella vaginalis*. Mostra-se eficaz contra a maioria das estirpes de *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia* e pode, também, agir contra *Escherichia coli*. Apresenta moderada atividade, comparável à da eritromicina, contra microrganismos anaeróbios, incluindo os cocos anaeróbios, clostrídios e a maioria das espécies de *Bacteroides*. Contudo, sua ação contra o *Bacteroides fragilis* é pequena, não sendo útil na terapêutica das infecções por esse patógeno.

A azitromicina apresenta boa ação contra *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Ureaplasma urealyticum* e *Treponema pallidum*. Em concentrações elevadas, tem ação contra bactérias do complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*. Esse antibiótico tem atividade parasitostática contra o *Toxoplasma gondii* e é capaz de agir contra o *Cryptosporidium parvum*, a *Babesia microti* e a *Entamoeba histolytica*.

Os bacilos gram-negativos dos gêneros *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* são naturalmente resistentes à azitromicina. A droga também não age contra o *Mycobacterium tuberculosis* e os enterococos. Os estafilococos meticilinarresistentes mostram-se também resistentes.

A azitromicina é um antibiótico com ação bacteriostática, podendo exercer ação bactericida sobre microrganismos de alta sensibilidade. Seu mecanismo de ação é semelhante ao da eritromicina, inibindo a síntese de proteínas por ligar-se à fração 50S do ribossoma. Com isso, impede a fixação do ARN de transporte, bloqueando o aporte de aminoácidos componentes das proteínas. Sua ação sobre o *Toxoplasma gondii* também se dá por inibição da síntese proteica.

Farmacocinética e Metabolismo

A azitromicina é estável em meio ácido, permitindo sua administração por via oral, com a biodisponibilidade de 40% por esta via. A administração de antiácidos contendo alumínio e magnésio interferem na absorção desse antibiótico, reduzindo a sua concentração sérica; igualmente, na apresentação em cápsula ocorre diminuição de sua absorção quando administrada junto a alimentos. Esse efeito dos alimentos não ocorre com a apresentação em comprimidos revestidos e na apresentação em suspensão oral.

Após sua absorção por via oral, a azitromicina atinge pequena concentração no sangue, porém elevada e mantida nos tecidos, alcançando níveis tissulares 10 a 50 vezes maiores que os do sangue. Assim, concentra-se em amígdalas, brônquios, seios da face, secreções respiratórias, pulmões, músculos, peritônio, fígado, ovários, útero, próstata, trompas e rins.

A ligação proteica da azitromicina é de 30% a 50%. Esse antibiótico mantém-se no meio intracelular e nos tecidos por longo tempo, sendo eliminado lentamente. Sua meia-vida sérica é de 14 a 20 horas, enquanto nos tecidos mantém-se por até 60 horas, o que permite sua utilização em dose única diária. A azitromicina é pouco metabolizada, eliminando-se em 72% sob forma natural, ativa. A principal via de eliminação é através da mucosa intestinal, eliminando-se pelas fezes 50% da dose absorvida. A eliminação urinária é lenta, e são recuperados na urina após 24 horas somente 6% da dose administrada. Em pacientes com insuficiência renal, não há a necessidade de ajustes na administração. Também em pacientes com hepatopatia grave, não é necessário modificar o esquema de dose.

Interações Medicamentosas

A azitromicina não inibe, de modo apreciável, as enzimas do citocromo P450; dessa forma, não interfere com o metabolismo da teofilina, benzodiazepínicos e da carbamazepina. No entanto, não é recomendável sua administração concomitante com a digoxina, devido à possível elevação da concentração sérica e risco de intoxicação digitálica. Recomenda-se, também, evitar o antibiótico em pacientes usando ergotamina, cisaprida, lovastatina e varfarina. Não se conhece, adequadamente, a interação com outros medicamentos referidos para a eritromicina e a claritromicina.

Indicações Clínicas e Doses

A azitromicina é utilizada no tratamento de infecções respiratórias e dermatológicas causadas por estreptococos e estafilococos e nas infecções respiratórias provocadas por *Haemophilus influenzae* e *Bordetella* pertussis. A droga é eficaz no tratamento de infecções urogenitais causadas por clamídias e micoplasmas, com índices de cura superiores a 90%. É também eficaz na terapêutica da sífilis primária e na doença de Lyme, em seu início. A azitromicina é útil na infecção pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* em pacientes com aids, reduzindo a micobacteremia e a sintomatologia clínica. Em pacientes com encefalite pelo *T. gondii* que mostram intolerância ou hipersensibilidade às sulfonamidas e à clindamicina, a azitromicina pode ser empregada associada com pirimetamina, provocando índice de cura de 65%. Essa terapêutica alternativa é menos eficaz do que a associação de sulfadiazina e pirimetamina e também na prevenção de recaídas. A droga vem sendo, também, estudada na terapêutica da amebíase, criptosporidiose e babesiose.

Nas infecções respiratórias agudas (otites, sinusites, faringites, bronquites, pneumonias), a azitromicina é recomendada, em adultos, na dose única de 500 mg no primeiro dia e em seguida 250 mg ao dia, durante mais quatro dias. Em crianças, a dose recomendada é de 10 mg/kg no primeiro dia de tratamento, em dose única, seguida de 5 mg/kg em dose única diária por mais quatro dias.

A azitromicina está indicada na uretrite e na cervicite gonocócica e nas infecções genitais causadas pela *Chlamydia trachomatis* e pelo *Ureaplasma urealyticum*. Nas infecções gonocócicas, a dose única de 2 g é eficaz na maioria dos enfermos. Na uretrite e cervicite não gonocócicas, a dose recomendada é de 1 g, em única tomada. Também no cancroide causado pelo *H. ducreyi*, a dose única de 1 g promove a cura de mais de 90% dos casos ao final de 14 dias. Em prostatites crônicas causadas por *Ureaplasma* ou por *Chlamydia*, é demonstrada a eficácia da azitromicina na dose de 500 mg/dia, durante três dias seguidos da semana, repetida por três semanas (dose total 1,5 g). A azitromicina mostrou-se eficaz no tratamento da sífilis primária e secundária, empregada na dose de 500 mg uma vez ao dia, durante 10 dias.

Nas infecções por *Mycobacterium avium-intracellulare*, a dose é de 500 mg por dia, seguindo o esquema de tratamento da Tabela 17.1. A azitromicina é, também, empregada na profilaxia primária ou secundária referidas no item sobre a claritromicina, substituindo este antibiótico, mas empregada na dose de 1.250 mg/semana ou 500 mg três vezes por semana.

Como terapêutica alternativa na toxoplasmose em pacientes com aids, a dose da azitromicina é de 1.000 mg, associada com pirimetamina, mantida por seis semanas. A azitromicina vem demonstrando eficácia no tratamento da febre tifoide não complicada,

tanto em adultos como em crianças, utilizada na dose de 10 mg/kg/dia, dose máxima de 500 mg/dia, em dose única diária, durante sete dias.

A associação da quinina com a azitromicina pode ser uma alternativa terapêutica para a babesiose, naqueles pacientes que não responderam ao tratamento com quinina e clindamicina. Nessa infecção, a quinina é utilizada na dose de 500 mg a cada 6 ou 8 horas e a azitromicina na dose de 500 mg em dose única ao dia, administrando-se a associação durante 10 dias. Na doença de Lyme, a azitromicina é recomendada na dose inicial de 500 mg no primeiro dia e, em seguida, 250 mg durante mais quatro dias.

A administração por via oral da azitromicina em cápsulas deve ser feita pelo menos uma hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos ou de antiácidos. Existe uma apresentação na dose de 500 mg, em comprimidos revestidos que são mais resistentes à inativação pelo suco gástrico e podem ser administrados com ou sem alimentos.

Efeitos Adversos

A azitromicina é habitualmente bem tolerada. Efeitos colaterais têm sido referidos em até 8% dos pacientes, em geral de pequena intensidade, e relacionados à esfera gastrintestinal (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, pirose). Outras queixas referidas são de tonteiras, cefaleia, cansaço e, raramente, erupções cutâneas. A azitromicina já foi utilizada em gestantes, não sendo observada qualquer alteração nos recém-nascidos destas pacientes.

Disponibilidade da Droga

A azitromicina é comercializada no Brasil em apresentação genérica (Azitromicina®), na forma de comprimidos revestidos com 500 mg e suspensão oral com 200 mg/5 ml, e na especialidade farmacêutica de referência Zitromax® (Pfizer), em comprimidos revestidos com 500 mg, cápsulas com 250 mg, suspensão oral com 200 mg/5 ml e em frasco-ampola com 500 mg. É, também, disponível em vários medicamentos similares.

Telitromicina e Cetromicina

A telitromicina é um antibiótico macrolídeo da subclasse do cetolídeos, comunicado em 1994, com espectro de ação semelhante ao da eritromicina, mostrando-se ativa contra estreptococos, pneumococos, estafilococos, corinebactérias, moraxela, bordetela, neissérias, micoplasma, clamídia e legionela. Os estafilococos resistentes à meticilina o são em relação à telitromicina. Pode ter atividade antimicrobiana contra *H. influenzae*, na dependência da sensibilidade da cepa do microrganismo. A telitromicina age contra alguns anaeróbios (*Peptococcus*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Clostridium perfringens*), mas é pouco ativa sobre os anaeróbios do grupo do *Bacteroides fragilis* e *Fusobacterium*. A droga tem efeito pós-antibiótico prolongado, em média quatro horas, contra pneumococos, estreptococos e estafilococos. O efeito pós-antibiótico pode chegar a nove horas contra o pneumococo.

A telitromicina é absorvida por via oral, com biodisponibilidade de 49%. É estável em meio ácido e sua meia-vida plasmática é de nove horas. A droga concentra-se nos tecidos e no interior de células fagocitárias. Apresenta ligação proteica de 60% a 70%. A telitromicina é metabolizada no fígado e elimina-se pelos rins e pela bile. Esse antibiótico interfere no sistema enzimático hepático, inibindo a Citocromo-P450. Dessa maneira, é de se prever que, de modo similar à eritromicina, pode interagir com várias substâncias, causando a elevação de sua concentração sérica.

A indicação clínica principal da telitromicina é no tratamento de infecções respiratórias comunitárias de pequena gravidade. É recomendada no tratamento de faringoamigdalites, rinossinusites, bronquites agudas, exacerbações de bronquites crônicas e pneumonia de baixa gravidade. Em adultos, é prescrita por via oral na dose única diária de 800 mg. É boa sua tolerabilidade e são mínimos os efeitos colaterais digestivos. A telitromicina é comercializada no Brasil na especialidade farmacêutica Ketek® (Sanofi-Aventis), em comprimidos com 400 mg.

A cetromicina é o mais recente cetolídeo desenvolvido. Sua atividade antimicrobiana é igual à da telitromicina e os estudos clíni-

cos em realização não mostraram alterações hepáticas decorrentes de seu uso. É também recomendada em dose única diária para o tratamento de infecções respiratórias. É empregada na dose de 300 mg, via oral, em adultos.

ESTREPTOGRAMINAS

As estreptograminas ou sinergistinas constituem um grupo de antibióticos formados por substâncias complexas, em que um dos componentes é macrolídeo. Seu comportamento antimicrobiano, isto é, espectro e mecanismo de ação, resistência bacteriana, farmacodinâmica e farmacocinética, é semelhante ao dos macrolídeos. Somente um antibiótico dessa classe havia sido lançado, na década de 1960, para uso clínico, a pristinamicina, que teve, entretanto, seu uso na terapêutica das infecções prejudicado, por não ser disponível sob a forma injetável e por sua absorção parcial e irregular por via oral. Mais recentemente, foram desenvolvidas novas drogas derivadas da pristinamicina, e duas delas foram associadas num mesmo produto, constituindo a quinupristina/dalfopristina. Esse antibiótico já foi disponível para uso no Brasil, mas recentemente foi suspensa sua produção pelo laboratório responsável. A quinupristina/dalfopristina será aqui mencionada por sua importância na terapia anti-infecciosa, devido à atividade contra estafilococos meticilinarresistentes, enterococos vancomicinarresistentes e estafilococos resistentes aos glicopeptídeos.

Quinupristina/Dalfopristina

O espectro de ação da quinupristina/dalfopristina (Q/D) atinge estreptococos, incluindo os pneumococos resistentes à penicilina e à eritromicina, e estafilococos, incluindo as estirpes meticilinarresistentes, eritromicinorresistentes e glicopeptideorresistentes. Ademais, tem ação contra o *Enterococcus faecium*, sensível ou resistente à ampicilina e à vancomicina e teicoplanina. Entretanto, sua atividade sobre o *Enterococcus faecalis* é pequena. A Q/D é o agente com maior atividade antimicrobiana contra estafilococos e *E. faecium*, superando os glicopeptídeos e a linezolida, inclusive contra as estirpes destas bactérias resistentes à vancomicina.

A droga é, também, ativa contra gonococo, meningococo, hemófilos, moraxela, legionela, clamídia, micoplasma e *Toxoplasma gondii*. Tem eficácia variável contra anaeróbios. Sua ação contra hemófilos não é constante. Apresenta efeito pós-antibiótico prolongado, de duas a oito horas, contra estafilococos e pneumococos.

Os componentes da quinupristina/dalfopristina têm ação bacteriostática, agindo por inibição da síntese proteica ao se ligarem ao componente 50S do ribossomo. A dalfopristina bloqueia a ligação dos aminoácidos ao peptídeo em formação, e a quinupristina impede o alongamento da cadeia peptídica, que é liberada precocemente, sem ter ocorrido a adequada formação da proteína. A atuação sequencial dos dois antibióticos resulta em atividade antibacteriana 16 a 100 vezes maior do que cada componente isoladamente e pode exercer ação bactericida contra microrganismos gram-positivos.

Além de sua ação antimicrobiana, a Q/D exerce um efeito imunomodulador na resposta humana às infecções, reduzindo a produção das interleucinas 1-alfa, 1-beta, 6 e 10 pelos monócitos, bem como do fator de necrose tumoral-alfa e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos.

Não existe resistência cruzada entre a quinupristina/dalfopristina e outros antibióticos. No entanto, resistência a esta droga já foi detectada em 2% de amostras de *Enterococcus faecium* e se deve, principalmente, à produção de uma enzima, a estreptogramina A-acetil transferase. Outros mecanismos de resistência são o efluxo e a mudança no receptor da droga. É possível que a emergência de cepas resistentes de enterococos esteja relacionada ao emprego da virginiamicina (uma estreptogramina) na engorda de animais.

A Q/D não é absorvida por via oral e não deve ser administrada por via IM, por ser um irritante químico. Sua administração se faz somente por via IV profunda. A droga não deve se administrada em veia periférica, por causar flebite com muita frequência. Sua meia-vida sérica é de uma hora. Apresenta ampla distribuição pelos líquidos e tecidos orgânicos, mas não atravessa a barreira hematoencefálica, não dando concentração no liquor. A ligação proteica é de 55% a 78%, para a quinupristina, e

de 11% a 26%, para a dalfopristina. Esse antimicrobiano sofre metabolização hepática, originando metabólitos que mantêm a atividade antimicrobiana. Ambos os componentes são eliminados pelas vias biliar e fecal. Não é conhecida a passagem da quinupristina/dalfopristina pela barreira placentária, nem sua excreção no leite materno. A droga não é retirada por hemodiálise, nem por diálise peritoneal.

A Q/D inibe a isoenzima CYP 3A4 (citocromo P450), podendo haver interação com substâncias metabolizadas por este sistema enzimático. Dessa maneira, provoca o aumento do nível sérico de midazolam, ciclosporina e nifedipina se administrada concomitantemente com estes fármacos. Precaução especial deve ser tomada nos enfermos que utilizam, concomitantemente, a terfenadina, quinidina, astemizol e cisaprida, pois pode ocorrer aumento do intervalo QT.

A associação da quinupristina/dalfopristina com doxiciclina e rifampicina ou com vancomicina pode exercer atividade sinérgica contra *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina.

A descoberta da Q/D trouxe novas perspectivas para o tratamento de infecções causadas por *Enterococcus faecium* vancomicina-resistentes e por estafilococos (coagulase-positivo e coagulase-negativo) resistentes à vancomicina, melhorando o prognóstico dos pacientes com estas infecções. Além disso, esse medicamento é uma nova alternativa para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos gram-positivos em pacientes que se mostram alérgicos aos beta-lactâmicos e não podem receber antibióticos glicopeptídicos.

A quinupristina/dalfopristina é utilizada, na clínica, para o tratamento de infecção por estafilococo meticilinarresistente e glicopeptideorresistente, incluindo a pneumonia hospitalar, osteomielite, endocardite, infecção complicada da pele e tecido celular subcutâneo, sepse e infecção relacionada com cateter. É também recomendada para o tratamento da infecção urinária, da infecção intra-abdominal e da sepse causada pelo *Enterococcus faecium* resistente à ampicilina e à vancomicina. A eficácia clínica desse antibiótico é de 85% na pneumonia comunitária grave, e de cerca de 70% na pneumonia hospitalar, na infecção complicada da pele e na sepse por bactérias gram-positivas. Em pacientes com artrite séptica e com osteomielites causadas por estafilococos resistentes à meticilina, a resposta clínica favorável tem sido de 70% a 75%.

A quinupristina/dalfopristina é empregada por via IV, na dose de 7,5 mg/kg a cada oito ou 12 horas. O medicamento deve ser diluído em solução de glicose a 5% e administrado através de um cateter venoso central em infusão durante uma hora. Esse antibiótico não é compatível com solução salina, nem com heparina. Não é recomendada a administração da Q/D por meio de uma veia periférica devido ao surgimento de flebite. Não se devem misturar outras substâncias no frasco com esse antibiótico, pois pode ocorrer incompatibilidade física entre as drogas.

A administração dessa estreptogramina pode causar náuseas, vômitos, diarreia, mialgias e exantema, mas são pouco frequentes. O principal efeito adverso é a queixa de artralgias, referidas por 3% a 11% dos pacientes.

A quinupristina/dalfopristina é conhecida com o nome de marca Synercid® (Sanofi-Aventis) e apresentada em frasco-ampola com 500 mg, contendo 150 mg de quinupristina e 350 mg de dalfopristina. Esse antibiótico não é mais disponível no Brasil. Se necessária sua administração, deverá ser importado através de empresas especializadas.

BIBLIOGRAFIA

Macrolídeos em Geral

1. Boswell FJ, Wise R. Advances in the macrolides and quinolones. Infect Dis Clin North Am 1998;12 :647-65.
2. Bryan JP. New macrolides. Curr Opin Infect Dis 1991;4:722-26.
3. Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins: effect on extracellular pathogens. Clin Infect Dis 1998,27:28-32.
4. Hardy DJ et al. Comparative in vitro activities of new 14-, 15- and 16-membered macrolides. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1710-19.
5. Labro MT. Immunological effects of macrolide. Curr Opin Infect Dis 1998;11:681-88.
6. Levi GC. Antibióticos macrolídeos – retorno à vista? Rev Ass Med Bras 1991;37:153-56.
7. Masur H et al. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1993;329: 898-904.

8. Masur H et al. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persosn – 2002; Ann Intern Med 2002;137:435-77.
9. Mazzei T et al. Chemistry and mode of action of macrolides. J Antimicrob Chemother 1993;31(Suppl C):1-9.
10. Modai J. The clinical use of macrolides. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl B):145-53.
11. Odenholt-Tornqvist I et al. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:221-26.
12. Periti P et al. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Clin Pharmacokinet 1989;16:193-214.
13. Periti P et al. Adverse effects of macrolide antibacterials. Drug Saf 1993;9:346-64.
14. Steigbigel NH. Macrolides and clindamycin. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000. p. 366.
15. Swenson RM et al. Clinical implications of the mechanism of action of antimicrobial agents. Adv Intern Med 1970;16:373-99.
16. Von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical importance. Drug Saf 1995;13:105-22.
17. Westphal JF. Macrolide – induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. Br J Clin Pharmacol 2000;50:285-95.
18. Wood MJ. More macrolides. Br Med J 303: 594-95,1992.
19. Zuckerman JM, Kayer KM. The newer macrolides. Infect Dis Clin North Am 1995;9:731-45.

Eritromicina

1. Anderson R. Erythromycin and roxithromycin potentiate human neutrophil locomotion in vitro. J Infect Dis 1989;159:966-73.
2. Bass JW, Melson JD. The role of antimicrobial agents in the treatment of pertussis. J Pediatr 1973;83:891-93.
3. Bechtol LD et al. Erythromycin esters – comparative in vivo hidrolysis and bioavailability. Curr Ther Res 1976;20:610-22.
4. Blenk H et al. Erythromycin treatment of acute and chronic urethritis, prostatitis and colpitis caused by *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamydia trachomatis*. J Intern Med Res 1980;8(Suppl 2):59-63.
5. Blute JF Jr. Use of erythromycin in diphteria. N Engl J Med 1954;251:70-71.
6. Braun P. Hepatotoxicity of erythromycin. J Infect Dis 1969;119:300-06.
7. Brittain DC. Erythromycin. Med Clin North Am 1987;71:1147-54.
8. Brummett RE, Fox KE. Vancomycin and erythromycin-induced hearing loss in humans. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:791-96.
9. Conant MA et al. Sexually transmitted disease: a treatment update. Patient Care 1990;24:83.
10. Cucé LC et al. Eritromicina tópica na acne vulgar. An Bras Dermat 1985;60:409-10.
11. Duncan WC. Failure of erythromycin to cure secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 1989;125: 82-84.
12. El-Din GN. Erythromycin in the treatment of amebiasis. Am J Trop Med 1956;5:72-75.
13. Farmer CD et al. Intrahepatic cholestasis associated with the ingestion of erythromycin estolate. Gastroenterology 1963;45:157-60.
14. Ginsburg CM, Eichenwald HF. Erythromycin: a review of its uses in pediatric practice. J Pediatr 1976; 89:872-84.
15. Gurevitz SL. Erythromycin: drug interactions. J Dent Hyg 1997;71:159-61.
16. Houin G et al. Erythromycin pharmacokinetics in man. J Int Med Res 1980;8(Suppl 2):9-14.
17. Philipson A et al. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. N Engl J Med 1973;288:1219-23.
18. Pilot MA, Qin XY. Macrolides and gastrointestinal motility. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl B):201-06.
19. Sacristan JA et al. Erythromycin-induced hypoacusia: 11 new cases and literature review. Ann Pharmacother 1993;27:950-55.
20. Straughan JL. Another look at erythromycin. S Afr Med J 1978;53:527-30.
21. Zenilman JM (ed). 1989-Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Rev Infect Dis 1990;12 (Suppl 6):S577-690 (coleção de trabalhos).

Espiramicina

1. Allen HH et al. Spiramycin concentrations in female pelvic tissues. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl B):111-16.
2. Chan ECS et al. In vitro susceptibilities of oral bacterial isolates to spiramycin. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:2016-18.
3. Chang HR, Pechere JC. Activity of spiramycin against *Toxoplasma gondii* in vitro, in experimental infections and in human infection. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl B):87-92.
4. Couvreur J et al. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effect of spiramycin on placental infection. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl B):193-200.
5. Daffos F et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. N Engl J Med 1988;318:271-75.
6. De Cock L, Poels R. Comparison of spiramycin with erythromycin for lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl B):159-63.
7. Descotes J et al. Spiramycin: safety in man. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl B):207-10.
8. Forestier F et al. Suivi therapeutique foetomaternal de la spiramycine en cours de grossesse. Arch Fr Pediatr 1987;44:539-44.
9. Hudson DG et al. Spiramycin. Arch Intern Med 1956;97:57-61.
10. Portnoy D et al. Treatment of intestinal cryptosporidiosis with spiramycin. Ann Intern Med 1984;101: 202-04.

11. Schoondermark-Van der Ven E et al. Pharmacokinetics of spiramycin in the rhesus monkey: Transplacental passage and distribution in tissue in the fetus. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1922-29.
12. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. Scand J Infect Dis 1992;(Suppl 84):23-31.

Roxitromicina

1. Agache P et al. Roxithromycin in skin and soft tissue infections. J Antimicrob Chemother 1987;20 (Suppl B):153-56.
2. Barry AL et al. In vitro studies of azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin and clindamycin. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32:752-54.
3. Gentry LO. Roxithromycin, a new macrolide antibiotic, in the treatment of infections in the lower respiratory tract: an overview. J Antimicrob Chemother 1987;20 (Suppl B):145-52.
4. Kafetzis DA, Blanc F. Efficacy and safety of roxithromycin in treating paediatric patients. A european multicentre study. J Antimicrob Chemother 1987;20 (Suppl B):171-77.
5. Musey KL et al. Effectiveness of roxithromycin for treating Isospora belli infection. J Infect Dis 1988;158:646.
6. Puri SK & Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. J Antimicrob Chemother 1987;20 (Suppl B):89-100.
7. Wise R et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of roxithromycin after multiple dosing. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1051-53.
8. Worm AM et al. Roxithromycin compared with erythromycin against genitourinary chlamydial infections. Genitourin Med 65(1): 35-38,1989.

Claritromicina

1. Altintas E et al. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2004;10:1656-58.
2. Anzueto A, Norris S. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. Int J Antimicrob Agents 2004;24:1-17.
3. Barradell LB et al. Clarithromycin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in Mycobaterium avium-intracelullare complex infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. Drugs 1993;46:289-312.
4. Bonilla Porras M et al. Intoxicacion digitalica secundaria al tratamiento con claritromicina. Farm Hosp 2005;29:209-13.
5. Boruchoff SE et al. The steady-state disposition of indinavir is not altered by the concomitant administration of clarithromycin. Clin Pharmacol Ther 2000;67:351-59.
6. Brown BA et al. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* and *M. chelonae*-like organisms. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:180-84.
7. Coelho LG et al. 3rd Brazilian Consensus on Helicobacter pylori. Arq Gastroenterol. 2013;50:81-96.
8. Coulston J, Balaratnam N. Irreversible sensorineural hearing loss due to clarithromycin. Postgrad Med J 2005;81:58-59.
9. Dalston MO et al. Claritromicina associada a pirimetamina na toxoplasmose cerebral – relato de dois casos. Rev Soc Bras Med Trop 1995;28:409-13.
10. De Lalla F et al. Clarithromycin-ciprofloxacin-amikacin for therapy of *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* bacteremia in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1567-69.
11. Fernandes-Martin J et al. Pyrimethamine-clarithromycin combinations for therapy of acute *Toxoplasma* enchephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:2049-52.
12. Hardy DJ et al. Clarithromycin, a unique macrolide. A pharmacokinetic, microbiological and clinical overview. Diagn Microbiol Infect Dis 1992;15:39-53.
13. Jespersen CM et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. BMJ 2006;332:22-27.
14. JI B et al. Bactericidal activities of single or multiple doses of various combinations of new antileprosy drugs and/or rifampin against *M. leprae* in mice. Int J Leprosy 1992;60:556-61.
15. Kamochi H et al. Clarithromycin associated with torsades de pointes. Jpn Circ J 1999;63:421-22.
16. Karma P et al. The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. J Antimicrob Chemother 1991;27:83-90.
17. Label MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. Pediatr Infect Dis J 2001;20:1149-54.
18. Marco F et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,730 Haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3226-8
19. Perronne C et al Efficacité et tolerance de la clarithromycine, forme a liberation modifiee en traitement court de cinq jours dans les exacerbations aigues de bronchite chronique, comparativement a la telithromycine. Med Mal Infect. 2005;35:507-15.
20. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin: a review. Drugs 1992;44:117-64.
21. Riffer E et al. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: a randomized, investigator-blinded study. Curr Med Res Opin 2005; 21:61-70.
22. Rolain JM, Raoult D. Prediction of resistance to erythromycin in the genus *Rickettsia* by mutations in L22 ribosomal protein. J Antimicrob Chemother 2005;56:396-8.
23. Torres Filho SR, Reis VLL. Infecção por micobactérias atípicas. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de

Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 620.
24. Williams KN, Bishai WR. Clarithromycin extended--release in community-acquired respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2005;6:2867-76.

Azitromicina

1. Araujo FG et al. Azithromycin, a macrolide antibiotic with potent activity against *Toxoplasma gondii*. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:755-57.
2. Cooper MA et al. The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin. J Antimicrob Chemother 1990;26:533-38.
3. Curatolo W et al. Mechanistic study of the azithromycin dosage-form-dependent food effect. Pharm Res 2010;27:1361-16.
4. Dillon JA et al. Reduced susceptibility to azithromycin and high percentages of penicillin and tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Manaus, Brazil, 1998. Sex Transm Dis 2001;28:521-26.
5. Eun-Kyoung C, Pai H. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. Clin Infect Dis 1998;27:1538-39.
6. Finch RG et al. (ed.). Azithromycin: clinical experience. J Antimicrob Chemother 1993;31(Suppl E):1-198,1993 (coleção de trabalhos).
7. Foulds G et al. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother 1990;25(Suppl A):73-82.
8. Frenck RW Jr et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated tyfhoid fever in children. Clin Infect Dis 2000;31:1134-38.
9. Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1056-60.
10. Hammerschlag MR et al. Single dose of azithromycin for the treatment of genital chlamydial infections in adolescents. J Pediatr 1993;122:961-65.
11. Handsfield HH et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Sex Transm Dis 1994;21:107-11.
12. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. Am J Med 1991;91(Suppl 3A):40S-45S.
13. Inderlied C et al. In vitro and in vivo activity of azithromycin (CP 62,993) against the *Mycobacterium avium* complex. J Infect Dis 1989;159:994-96.
14. Jacobson JM et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. AIDS 2001;15:583-89.
15. Johnson RC et al. In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin. J Antimicrob Chemother 1990;25(Suppl A):33-38.
16. Jones RB. New treatments for *Chlamydia trachomatis*. Am J Obstet Ginecol 1991;164(6 part 2):1789-93.
17. Pacifico L et al. Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcas pharyngitis in children. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:1005-08.
18. Peters DH et al. Azithromycin – a review. Drugs 1992; 44:750-99.
19. Rehg JE. Activity of azithromycin against cryptosporidia in immunosuppressed rat. J Infect Dis 1991;163:1293-96.
20. Retsema JA et al. Relationship of high tissue concentration of azithromycin to bactericidal activity and efficacy in vivo. J Antimicrob Chemother 1889;25 (Suppl A):83-89.
21. Shaio MF et al. Response of babesiosis to a combined regimen of quinine and azithromycin. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91:214-15.
22. Sosa J et al. High percentages of resistance to tetracycline and penicillin and reduced susceptibility to azithromycin characterize the majority of strain types of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Cuba, 1995-1998. Sex Transm Dis 2003;30:443-48.
23. Steingrimsson O et al. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted diseases. J Antimicrob Chemother 1990;25(Suppl A):109-15.

Telitromicina

1. Benhamou D et al. Efficacite et tolerance de la telithromycine dans le traitement de l'exacerbation aigue de bronchite chronique obstructive. Med Mal Infect 2005;35:455-62.
2. Brinker AD et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: Clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. Hepatology. 2009 Jan;49:250-57.
3. Brown SD. Benefit-risk assessment of telithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Drug Saf. 2008;31:561-75.
4. Davies TA et al. Antipneumococcal activity of telithromycin by agar dilution microdilution, E test and disk diffusion methodologies. J Clin Microbiol 2000;38:1444-48.
5. Fogarty C et al. Five-day telithromycin once daily is as effective as 10-day clarithromycin twice daily for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis and is associated with reduced health-care resource utilization. Chest 2005;128:1980-88.
6. Jones RN, Biedenbach DJ. Antimicrobial activity of RU-66647, a new ketolide. Diagn Microbiol Infect Dis. 1997;27:7-12.
7. Namour F et al. Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiple doses. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:170-75.
8. Nguyen M, Chung EP. Telithromycin: The first ketolide antimicrobial. Clin Ther 2005;27:1144-63.
9. Reed M et al. Verapamil toxicity resulting from a probable interaction with telithromycin. Ann Pharmacother 2005;39:357-60.
10. Tellier G et al. Telithromycin for the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis: a review of a new antibacterial agent. South Med J 2005;98:863-68.
11. Tran MP. Telithromycin: a novel agent for the treatment of community-acquired upper respiratory infections. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2004;17:475-79.
12. Van Rensburg DJ et al. Efficacy and safety of telithromycin in community-acquired pneumonia. Curr Med Res Opin 2002;18:397-400.
13. Zhanel GG et al. The ketolides: a critical review. Drugs 2002;62:1771-804.

Quinupristina/Dalfopristina

1. Jevitt LA et al. In vitro activities of Daptomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against a challenge panel of Staphylococci and Enterococci, including vancomycin-intermediate staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Microb Drug Resist 2003;9:389-93.
2. Jones RN et al. Epidemiology trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;33:101-12.
3. Leclerq R, Courvalin P. Streptogramins: an answer to antibiotic resistance in gram-positive bacteria. Lancet 1998;353:591-92.
4. Linden P. Quinupristin-Dalfopristin. Curr Infect Dis Rep 1999;1:480-87.
5. Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and wheter to use? J Antimicrob Chemother 2000;46:347-50.
6. Manfredi R. A re-emerging class of antimicrobial agents: streptogramins (quinupristin/dalfopristin) in the management of multiresistant gram-positive nosocomial cocci in hospital setting. Mini Rev Med Chem 2005;5:1075-81.
7. Olsen KM et al. Arthralgias and myalgias related to quinupristin/dalfopristin administration. Clin Infect Dis 1999;29:1001.
8. Pechere JC. Streptogramins. A unique class of antibiotics. Drugs 1996;51(Suppl 1):13-19.
9. Summers M et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* osteomyelitis: successful treatment with quinupristin-dalfopristin. South Med J 2001;94: 353-55.
10. Torralba MD et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection with quinupristin/dalfopristin. Clin Infect Dis 1995;21:460-61.
11. Winston DJ et al. Quinupristin/Dalfopristin therapy for infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2000;30:790-97.
12. Wood MJ (ed). Quinupristin/dalfopristin – a novel approach for the treatment of serious gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 1999;44(Topic A):1-46 (coleção de trabalhos).
13. Yanagihara K et al. Efficacy of quinupristin-dalfopristin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-insensitive *S. aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. Chemotherapy 2004;50:260-64.

Lincosamidas

CAPÍTULO 18

INTRODUÇÃO

As lincosamidas ou lincomicinas são antibióticos heterosídeos originais, mas com espectro e mecanismo de ação que as aproximam dos macrolídeos, com quem, inclusive, podem ter resistência cruzada. Essa classe é formada por um antibiótico natural, a lincomicina, e por cinco derivados semissintéticos, dos quais somente a clindamicina é utilizada na clínica, por apresentar melhor atividade antimicrobiana.

Lincomicina

Caracteres Gerais. Espectro e Mecanismo de Ação

A lincomicina é um antibiótico natural, obtido, em 1962, da fermentação do *Streptomyces lincolnensis*. É apresentada sob a forma de cloridrato mono-hidratado para uso oral e parenteral. Tem efeito bacteriostático e seu mecanismo de ação é o de bloquear a síntese proteica, de maneira similar aos antibióticos macrolídeos. A lincomicina age, essencialmente, sobre as bactérias aeróbias gram-positivas, incluindo *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus* do grupo *viridans, S. pneumoniae, Staphylococcus aureus, S. epidermidis* e *Corynebacterium diphteriae*. É ativa, também, contra os microrganismos anaeróbios, tanto gram-positivos como gram-negativos, agindo contra *Fusobacterium, Prevotella* (*Bacteroides*) *melaninogenicus, Bacteroides fragilis, B. vulgatus, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, Actinomyces, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium tetani, C. perfringens, Peptococcus, Peptostreptococcus* e *Veillonella*. A lincomicina não tem ação sobre enterococos, meningococos, gonococos, *Chlamydia trachomatis, Bordetella pertussis,* nem sobre *Haemophilus influenzae* ou outros bacilos gram-negativos.

A resistência adquirida à lincomicina vem sendo observada em estafilococos e pneumococos e é cruzada completa com a clindamicina, podendo ser parcial com a eritromicina, isto é, germes podem mostrar-se resistentes à eritromicina e ser sensíveis ou não à lincomicina. Não há resistência cruzada entre a lincomicina e as penicilinas; entretanto, tem sido observada maior resistência à lincomicina entre os estafilococos meticilinarresistentes. A resistência à lincomicina pode ser devida a modificações na permeabilidade das estruturas celulares do germe à droga, ou alterações no receptor ao nível ribossomal.

Farmacocinética e Metabolismo

A lincomicina é absorvida por via oral e parenteral. Por via oral, a absorção é incompleta e sofre interferência pela ingestão, concomitante, de alimentos. Somente 20% a 35% da dose são absorvidos quando administrada pela via oral em jejum, havendo redução em torno de 50% quando a administração se dá junto ou logo após a alimentação. Após a administração por via oral, em jejum, níveis sanguíneos terapêuticos se mantêm por cerca de seis horas; pela via IM ou IV, os níveis séricos terapêuticos se mantêm por cerca de 12 horas.

Após sua absorção, a lincomicina distribui-se amplamente pelos diversos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo concentrações

terapêuticas no fígado, baço, rins, cérebro, olhos, medula óssea, ossos, cápsula articular, líquidos pleural, sinovial, peritoneal e bile. É alta sua ligação às proteínas séricas, de cerca de 70%. O antibiótico não ultrapassa a barreira hematoencefálica normal, e, em pacientes com meningite, as concentrações no liquor são inconstantes, não oferecendo segurança para a terapêutica desta infecção. A droga atinge concentração útil no meio intracelular. A lincomicina atravessa mal a barreira placentária, dando concentração no feto e no líquido amniótico correspondente a 10% a 20% da existente no sangue da mãe. A droga aparece no leite materno em quantidade correspondente a 10% a 20% da concentração sanguínea. Embora baixa, a quantidade do antibiótico no leite pode causar diarreia no lactente, por modificação da microbiota anaeróbia.

A lincomicina é inativada no fígado, e, em pacientes com insuficiência hepática, a droga mantém-se na circulação por tempo mais prolongado, de até o dobro do normal. É eliminada por via urinária, biliar e fecal, variando o percentual de eliminação conforme a via de administração. Cerca de 2% a 9% da dose administrada por via oral eliminam-se pela urina, enquanto, se administrada por via parenteral, a eliminação urinária é de 10% a 50%. Através das fezes, são excretados cerca de 40% da dose administrada por via oral, enquanto, por via parenteral, a eliminação fecal é de 10% a 40%. Em pacientes com insuficiência renal grave, há retenção parcial da lincomicina, motivo pelo qual se recomenda redução da dose em 20% a 30% ou que o intervalo entre as doses seja prolongado para 12/12 horas. A lincomicina é hemodialisável, reduzindo-se sua concentração sérica em 40% após hemodiálise. A droga não é retirada por diálise peritoneal.

Interações Medicamentosas

A absorção da lincomicina por via oral é diminuída pelos alimentos, bem como pelos ciclamatos (em 25%) e por medicamentos contendo atapulgita e misturas de caolim e pectina (em até 90%). A atividade antibacteriana da lincomicina é inibida pela eritromicina, porque os dois antibióticos competem pelo mesmo local de ação. A lincomicina interage com os bloqueadores neuromusculares, aumentando o efeito dessas substâncias e prolongando o seu efeito paralisante, o que deve ser considerado nos pacientes submetidos a cirurgias sob anestesia geral. Essa interação pode ser revertida pelo uso de neostigmina e respiração assistida.

Indicações Clínicas e Doses

A lincomicina é indicada, principalmente, no tratamento de infecções estreptocócicas, pneumocócicas e estafilocócicas de pequena e média gravidade, bem como na difteria. Seu uso clínico em otites, sinusites, amigdalites, pneumonias, celulites, artrites e osteomielites causadas pelos germes citados habitualmente se acompanha de sucesso terapêutico. No entanto, a droga falha no tratamento de otites e sinusites causadas pelo *Haemophilus influenzae*, como pode ocorrer em crianças. Seu uso em osteomielites estafilocócicas agudas e crônicas pode ser eficaz, devido à sua elevada concentração óssea. A lincomicina apresenta-se como um medicamento alternativo em pacientes com hipersensibilidade às penicilinas.

Esse antibiótico tem sido indicado na profilaxia de infecção em cirurgia colorretal, associado à tobramicina ou à gentamicina. Recomenda-se, nessa situação, o início do uso seis horas antes da cirurgia, mantendo-se a terapêutica por mais 24 horas após o ato cirúrgico.

A posologia básica da lincomicina pela via oral é de 30 a 50 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 ou 8/8 horas. Adultos recebem, habitualmente, 500 mg a cada 6 ou 8 horas. A administração por via oral deve ser feita somente com água e longe das refeições.

Pela via intramuscular, a dose recomendada é de 10 a 20 mg/kg/dia, administrada de 12/12 horas. Em adultos, a posologia é de 300 a 600 mg a cada 12 horas. Pela via intravenosa, a dose é de 30 a 50 mg/kg/dia, fracionada a cada oito ou 12 horas. A administração pela via IV deve ser realizada diluindo-se o conteúdo do frasco-ampola em pelo menos 100 ml de solução salina ou glicosada e aplicada gota a gota por período não inferior a uma hora. A lincomicina é compatível com soluções de cloreto de sódio, glicose, lactato de sódio, Ringer e Dextran.

Efeitos Adversos

Em geral, a tolerância à lincomicina é boa, mas alguns pacientes podem apresentar náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, de frequência e gravidade variáveis. A diarreia pode ser resultante da ação irritativa da droga sobre a mucosa digestiva ou de alterações na microbiota fecal, permitindo o desenvolvimento de microrganismos resistentes, particularmente o *Clostridium difficile*, implicado na gênese da colite pseudomembranosa. A ocorrência de diarreia com o emprego da lincomicina varia entre 3% e 23%, e a da colite pseudomembranosa é de 0 a 1%. Por via IM, a administração da lincomicina é causa de dor local e, por via IV, raramente provoca flebite. Em pacientes alérgicos, podem aparecer exantemas, prurido, febre, eosinofilia, granulocitopenia, edema angioneurótico e, excepcionalmente, síndrome de Stevens-Johnson. A alergia é cruzada com a clindamicina. Raramente, podem surgir manifestações de hepatotoxicidade, com icterícia e alterações das provas de função hepática. É recomendável não usar esse antibiótico em pacientes com hepatopatias graves.

A lincomicina exerce efeito na transmissão neuromuscular e, por isso, deve ser administrada com cautela em pacientes sob anestesia, pois prolonga o período da paralisia pós-anestésica. A administração intravenosa desse antibiótico deve ser feita lentamente, em gotejamento por 60 minutos, pois a injeção rápida causa bradicardia, hipotensão arterial, arritmias e, mesmo, a morte por parada cardíaca. Dessa maneira, é necessária a rigorosa observação de sua administração lenta, gota a gota, sobretudo em pacientes com miocardiopatias. Do mesmo modo, pacientes submetidos a atos cirúrgicos sob indução anestésica devem ser mantidos sob rigorosa observação no período pós-operatório imediato, caso estejam em uso da lincomicina, devido ao risco de ocorrer paralisia respiratória.

O emprego da lincomicina em gestantes não tem sido acompanhado de aumento de risco de má-formações, julgando-se haver segurança no uso dessa droga durante a gravidez.

Pacientes em uso prolongado da lincomicina, como ocorre na terapêutica de osteomielites, devem realizar avaliação laboratorial de seu funcionamento hepático a cada sete ou 15 dias. Da mesma forma, exames hematológicos repetidos estão indicados nos tratamentos de longa duração.

Disponibilidade da Droga

A lincomicina é disponível no Brasil em apresentação genérica para uso parenteral (Cloridrato de Lincomicina®), em ampolas com 300 mg e 600 mg e na especialidade farmacêutica de referência Frademicina® (Pfizer/Pharmacia), em cápsulas com 500 mg; em xarope com 250 mg/5 ml; e ampolas com 300 mg e 600 mg. É, também, disponível em medicamentos similares.

Clindamicina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A clindamicina é um antibiótico semissintético derivado da lincomicina, introduzido em 1966. É apresentada sob a forma de cloridrato hidratado, para uso oral em cápsulas, de cloridrato palmitato, para uso oral em suspensão e de fosfato, para uso parenteral, IM e IV. Seu espectro de ação é semelhante ao da lincomicina, apresentando, porém, maior atividade contra bactérias anaeróbias e contra bactérias gram-positivas, tendo uma potência antimicrobiana quatro a 16 vezes maior que a da lincomicina. Entre os germes aeróbios gram-positivos, a clindamicina mostra-se ativa contra *Staphylococcus aureus, S. epidermidis*, mesmo os produtores de penicilinase e os meticilinarresistentes, estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A, B e C, estreptococos alfa-hemolíticos e pneumococo. É bastante ativa contra o *Corynebacterium diphteriae* e o *Campylobacter jejuni*.

A clindamicina não é ativa contra o meningococo e o gonococo, nem contra os enterococos, bacilos gram-negativos entéricos, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis* e *Mycoplasma pneumoniae*. Habitualmente, o *Haemophilus influenzae* é resistente. Algumas cepas de *Chlamydia trachomatis* são sensíveis a doses elevadas, mas o fármaco não é indicado nas infecções por esse microrganismo.

A clindamicina é, particularmente, ativa contra bactérias anaeróbias estritas, incluin-

do as espécies de *Fusobacterium, Eubacterium, Bacteroides, Propionibacterium, Nocardia* e *Actinomyces*. É elevada sua ação contra o *Clostridium perfringens*, mas é menor sua potência contra outros clostrídios. Não age contra o *Clostridium difficile*. Destaque-se que a maioria das estirpes do *Bacteroides fragilis*, mesmo as produtoras de beta-lactamases, é sensível a este antibiótico. A clindamicina é bastante ativa contra anaeróbios participantes da microbiota bucal e orofaríngea (com frequência, envolvidos na gênese de infecções bucofaríngeas), agindo em baixas concentrações contra *Peptococcus, Peptostreptococcus, Lactobacillus, Fusobacterium necleatum, Bifidobacterium dentium* e as espécies anteriormente conhecidas como *Bacteroides* pigmentados, atualmente conhecidas como *Prevotella* e *Porphyromonas,* incluindo a *Prevotella (Bacteroides) melaninogenicus*. Alguns destes anaeróbios (*Prevotella buccae, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum*) são produtores de beta-lactamases e, portanto, resistentes à penicilina G e às penicilinas de amplo espectro de ação (ampicilina, piperacilina).

A clindamicina tem ação bacteriostática similar à lincomicina. Contudo, devido à sua elevada concentração no meio intracelular, pode exercer ação bactericida sobre *Staphylococcus aureus* albergados no interior de polimorfonucleares.

Além de sua atividade contra as bactérias, a clindamicina age contra *Plasmodium falciparum* (sensível ou não à cloroquina), *Babesia microti, Toxoplasma gondii* e *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*). A droga não atua contra o *Plasmodium vivax*, mas é recomendada como alternativa terapêutica associada com o quinino no tratamento da malária grave causada por *P. falciparum.*

Além de sua ação antimicrobiana, a clindamicina tem atividade imunoestimuladora, potencializando a opsonização, acelerando a quimiotaxia e fagocitose dos leucócitos e favorecendo a destruição intracelular dos microrganismos.

Resistência

A resistência adquirida à clindamicina tem sido observada em algumas cepas de estafilococos, mas é rara entre os estreptococos, o *Bacteroides fragilis* e os anaeróbios em geral. A resistência adquirida resulta do processo de mutação ou da aquisição de plasmídios resistentes, manifestando-se por modificações no ribossomo bacteriano, que impedem a ligação do antibiótico ao seu receptor, ou a alterações na permeabilidade à droga.

Existe resistência cruzada completa entre a clindamicina e a lincomicina; entretanto, a clindamicina pode ser ativa contra algumas estirpes de clamídias, o que não acontece com a lincomicina. Resistência cruzada entre a clindamicina e a eritromicina pode ser encontrada entre os estafilococos, estreptococos e pneumococos, mas é parcial. Isso significa que germes resistentes à eritromicina podem mostrar-se sensíveis à clindamicina. Não há resistência cruzada entre a clindamicina e as penicilinas e os aminoglicosídeos. Entretanto, tem sido observado que os estafilococos meticilinarresistentes, com frequência, mostram-se também resistentes à clindamicina e à lincomicina.

Farmacocinética e Metabolismo

A clindamicina é absorvida por via oral e parenteral. Suas formas de apresentação, em palmitato, cloridrato e fosfato, sofrem hidrólise no tubo digestivo, sangue e tecidos, liberando a base ativa. Por via oral, o palmitato e o cloridrato de clindamicina são estáveis em meio ácido, não sendo inativados pela acidez gástrica. A absorção é rápida e quase completa, ao contrário da lincomicina que só é parcialmente absorvida por via oral. Também, a administração da clindamicina junto com a ingestão de alimentos não altera, de modo significativo, a absorção e a concentração sanguínea da droga, o que ocorre com a lincomicina.

Administrada por via oral, a clindamicina mantém concentrações séricas ativas por seis a oito horas; por via parenteral os níveis se mantêm por oito ou 12 horas.

Após sua absorção, a clindamicina circula na corrente sanguínea ligada em 90% às proteínas séricas. Rapidamente distribui-se pelo organismo, atingindo concentrações terapêuticas nos pulmões, fígado, baço, rins, intestinos, apêndice, útero, ossos, articulações, próstata, líquidos sinovial e pleural, saliva, bile, secreção brônquica, secreção sebácea e exsu-

dato inflamatório. Concentra-se em abscessos. Sua concentração liquórica é baixa, mesmo em presença de meningite. No entanto, atinge concentração adequada no tecido cerebral para o tratamento de encefalite pelo *T. gondii*. Atravessa a barreira placentária, alcançando nível no sangue fetal correspondente a cerca de 30% a 50% do presente no sangue materno. Agrupa-se nos tecidos do feto, especialmente em seu fígado, e atinge concentração ativa contra o *T. gondii* nos sistema nervoso do concepto. Contudo, não proporciona concentrações adequadas no líquido amniótico. Atinge concentrações terapêuticas na coroide e na retina, mas não nos humores vítreo e aquoso. É encontrada no leite materno em concentrações iguais a 10% a 20% das presentes no sangue da nutriz.

Deve-se ressaltar a elevada concentração da clindamicina no tecido ósseo e líquido e tecido articular, que atinge 60% a 85% da concentração sérica. Essa concentração é observada tanto no tecido cortical como no esponjoso dos ossos e mostra-se eficaz no combate aos microrganismos sensíveis causadores de artrites e osteomielites. A clindamicina penetra rapidamente nos polimorfonucleares e em outras células, atingindo concentração intracelular 50 vezes maior que a extracelular.

Esse antibiótico é metabolizado no fígado e excretado por via renal e biliar sob a forma de derivados bioinativos e ativos. Dentre estes, são identificados o sulfóxido de clindamicina e a N-dimetilclindamicina. Este último metabólito apresenta atividade antimicrobiana três vezes superior à do antibiótico original e é organodepositário, permanecendo ligado às células intestinais durante longo tempo.

Devido à sua metabolização hepática e excreção dos metabólitos principalmente por via biliar, a dose da clindamicina deve ser reduzida em 50% nos pacientes com insuficiência hepática moderada e grave. Por outro lado, considerando que somente cerca de 10% da droga eliminam-se pela urina, não há a necessidade de ajustes na dose administrada a pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Em pacientes com insuficiência renal grave, anúrica, recomenda-se que a droga seja prescrita em doses correspondentes à metade da dose normal ou que o fracionamento das doses habituais se faça de 12/12 horas. A hemodiálise e a diálise peritoneal não removem, de modo significativo, a clindamicina do sangue.

Interações Medicamentosas

O fosfato de clindamicina usado por via IV é, fisicamente, incompatível com aminofilina, vitaminas do complexo B, gluconato de cálcio e sulfato de magnésio. Existe antagonismo de ação entre a clindamicina e a eritromicina e outros macrolídeos e o cloranfenicol, com redução da atividade da clindamicina quando as duas drogas são usadas em associação, devido à competição pelo mesmo local de ação. É possível a ocorrência de antagonismo entre a clindamicina e as penicilinas, pois é demonstrado *in vitro* que a atividade bacteriostática da clindamicina reduz a atividade bactericida da ampicilina.

Não há antagonismo entre a clindamicina e os aminoglicosídeos, e é usual o emprego dessa associação para o tratamento de infecções mistas causadas por germes anaeróbios e gram-negativos aeróbios. Existe ação sinérgica entre a clindamicina e o metronidazol contra o *Bacteroides fragilis*. Como ocorre com a lincomicina, também a clindamicina interage com os bloqueadores neuromusculares, prolongando seu efeito, o que resulta em manutenção do estado de paralisia respiratória ao se usar concomitantemente os dois tipos de drogas. Esta interação reverte com o emprego de neostigmina.

A clindamicina não inibe o metabolismo do citocromo P450 e, dessa maneira, não provoca interações de importância funcional com outros medicamentos.

Indicações Clínicas e Doses

A principal indicação clínica da clindamicina está no tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbias, particularmente o *Bacteroides fragilis* e as *Prevotella*, produtores de beta-lactamases. Desta maneira, está indicada nas fasciites e celulites necrotizantes, sinusite crônica, abscessos periamigdaliano e retrofaríngeo, pneumonia de aspiração, actinomicose, abscessos hepático, pulmonar e subfrênico, peritonites, pelviperitonites, apendicite supu-

rada, aborto séptico e sepses por anaeróbios. Considerando que muitas destas infecções têm etiologia mista, em que os germes anaeróbios estão em associação com bacilos gram-negativos, como é o caso das peritonites por ruptura de intestino ou do abscesso hepático ou o aborto séptico, recomenda-se o uso associado da clindamicina com um antibiótico aminoglicosídeo (gentamicina, tobramicina, amicacina), uma cefalosporina ou uma fluoroquinolona, sendo, também, frequentemente necessária a apropriada intervenção cirúrgica.

Em relação ao abscesso cerebral, às meningites e às endocardites por anaeróbios, a ação da clindamicina é pouco eficaz. Nas pneumonias por aspiração, abscessos pulmonares, fasciites e celulites necrotizantes e actinomicose, a clindamicina é tão eficaz quanto as penicilinas.

Nas infecções estafilocócicas, incluindo as piodermites, pneumonias e sepses, a clindamicina pode ser uma alternativa em pacientes com hipersensibilidade às penicilinas. Nos processos agudos de osteomielites estafilocócicas e nas artrites sépticas por este germe, a clindamicina apresenta eficácia semelhante à das penicilinas isoxazólicas. Entretanto, a clindamicina possui eficácia superior na osteomielite crônica, devido à boa sensibilidade do estafilococo a este antibiótico e à sua elevada concentração óssea.

A clindamicina pode ser usada como droga alternativa às penicilinas, especialmente em pacientes alérgicos a estes antibióticos, na terapêutica de infecções estreptocócicas e pneumocócicas, tais como faringoamigdalites, gengivites, sinusite aguda, otite média, abscessos orais, pneumonia lobar e piodermites. É, também, uma droga opcional para a prevenção da endocardite pelo estreptococo *viridans* em pacientes com fatores predisponentes que vão se submeter a manipulações orofaríngeas e respiratórias e que são alérgicos às penicilinas. Mostra-se eficaz na erradicação do bacilo diftérico, tanto em pacientes com difteria como no portador.

Nos pacientes com malária causada pelo *Plasmodium falciparum*, a clindamicina associada ao quinino constitui uma notável alternativa terapêutica no Brasil. O quinino tem ação rápida e a clindamicina ação mais lenta, demorando cerca de três dias para exercer sua ação esquizonticida sanguínea. Por tal motivo, o uso isolado da clindamicina na terapia da malária pelo *P. falciparum* só é recomendado como droga alternativa nos pacientes com imunidade prévia e quadros clínicos de menor gravidade. Nos casos de malária grave pelo *P. falciparum*, uma alternativa para o tratamento é a associação da clindamicina com derivados da artemisinina (ver Capítulo 25, sobre Drogas Antimaláricas). A associação da clindamicina com o quinino é, também, recomendada no tratamento da babesiose.

Há resultados positivos com o emprego da clindamicina na terapêutica da toxoplasmose ocular associada com corticosteroides. O antibiótico é capaz de cicatrizar os processos agudos de coriorretinite toxoplásmica, empregado por via oral ou em injeções perioculares. Entretanto, recaídas foram descritas, assim como ocorre também com o tratamento sulfamídico mais a pirimetamina. Também em pacientes com aids que apresentam encefalite pelo *Toxoplasma gondii*, a clindamicina é utilizada como uma alternativa terapêutica à usual associação da sulfadiazina com a pirimetamina, sobretudo em pacientes alérgicos às sulfas. Embora a clindamicina não atinja concentração elevada no sistema nervoso central, possivelmente ocorre maior nível deste antibiótico nas áreas inflamadas, em resultado do rompimento da barreira sangue-encéfalo. A droga é, também, eficaz em outras formas da toxoplasmose (pneumonite, miocardite, miosite, doença disseminada), em pacientes com outros quadros de imunodepressão (câncer, hemopatias, transplante de órgãos), e pode ser usada na gestante como uma alternativa às sulfas e pirimetamina.

Estudos realizados em pacientes com aids mostram a eficácia da clindamicina associada com a primaquina nas infecções pelo *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Nos casos leves e moderados, a associação produz resultados favoráveis em mais de 90%; mas, nos casos graves, com tensão de oxigênio arterial inferior a 50% e que necessitam ventilação mecânica, a clindamicina mais a primaquina falham em 20% a 50%, como ocorre com o tradicional tratamento com o cotrimoxazol. Quando

ocorre melhora clínica, esta costuma se dar em 48-72 horas após o início do tratamento.

A clindamicina tem sido usada com bons resultados, sob a forma tópica, na terapêutica da acne, e por injeção intravítreo na endoftalmite por cocos e bacilos gram-positivos. Nessa indicação, é empregada em uma dose de 1 mg diluído em 0,1 ml, podendo ser repetida 24 horas após.

A dose da clindamicina usualmente recomendada é de 15 a 40 mg/kg/dia, fracionada de 8/8 horas, tanto por via oral como por via parenteral. Em adultos com infecções de pequena e média gravidade, em geral, utiliza-se 300 mg a cada oito horas, por via oral. Nas infecções graves, a dose é elevada para 450 a 600 mg de 8/8 horas, por via oral ou parenteral. Em casos de maior risco, especialmente nas infecções pelo *B. fragilis,* recomenda-se a dose de 900 mg de 8/8 horas, por via intravenosa, em adultos, podendo a dose diária chegar a 4.800 mg, fracionada de 6/6 horas. Em crianças com infecções graves, a dose de 30 a 40 mg/kg/dia deve ser administrada por via IV, recomendando-se que a dose diária mínima seja de 300 mg, independentemente do seu peso corporal. Para uso intravenoso, o fosfato de clindamicina deve ser diluído em solução glicosada a 5% ou de cloreto de sódio fisiológica e aplicado lentamente gota a gota em 30 a 60 minutos, de maneira a não exceder 30 mg/min. A clindamicina não deve ser injetada diretamente na veia sem diluição, devido ao risco de efeitos adversos cardíacos.

No tratamento da acne, o cloridrato e o fosfato de clindamicina são utilizados em formulações para uso tópico a 1% em veículo hidroalcoólico, ajustado a pH 6,7. O tratamento é realizado por seis a oito semanas, aplicando o medicamento duas vezes ao dia nas lesões.

No tratamento da malária grave, a clindamicina é usada por via oral e/ou parenteral na dose de 20 a 30 mg/kg/dia (600 mg, de 8/8 horas, ou 900 mg, de 12/12 horas, em adultos), durante cinco a sete dias. Tendo em vista que a clindamicina é um esquizonticida de ação lenta, com declínio e negativação da parasitemia a partir do terceiro dia, deve ser associada com quinino ou derivados da artemisinina em pacientes com malária grave pelo *P. falciparum*.

Na uveíte por toxoplasma, nos casos indicados (alergia a sulfamidas), a clindamicina é utilizada em adultos na dose de 300 mg, de 6/6 horas, por uma semana e, em seguida, 150 mg, de 6/6 horas, ou 300 mg, de 8/8 horas, por mais 21 dias ou até a cicatrização das lesões oculares. Na encefalite toxoplásmica, é associada com a pirimetamina (50 mg/dia, via oral), administrada, inicialmente, por via IV, em doses de 1,8 a 3,6 g/dia, em adultos. Habitualmente, empregam-se 2,4 g/dia, por via IV ou oral, fracionados de 6/6 ou 8/8 horas durante 21 a 30 dias. Em seguida, é usada na terapêutica supressiva, na dose de 450 mg, de 8/8 horas, por via oral associada com a pirimetamina na dose de 25 mg/dia.

Em adultos com pneumonia por *Pneumocystis carinii* com intolerância ou não responsivos à terapêutica convencional, a clindamicina é usada, inicialmente, por via IV, na dose de 600 mg, de 6/6 horas, ou 900 mg, de 8/8 horas, em associação com a primaquina, na dose única diária de 30 mg por via oral. Nos casos menos graves ou após a melhora clínica do enfermo, a clindamicina é usada por via oral na dose de 450 mg, de 6/6 horas, ou 600 mg, de 8/8 horas, junto com a primaquina, até completar, pelo menos, três semanas de tratamento. Não está estabelecido o valor preventivo dessa associação na pneumocistose.

Na prevenção da endocardite pelo *Streptococcus* do grupo viridans em pacientes alérgicos às penicilinas, a clindamicina é usada na dose de 300 mg (10 mg/kg, em crianças), uma hora antes do procedimento cirúrgico ou instrumental na boca e em vias aéreas superiores, seguida de uma dose de 150 mg (5 mg/kg, em crianças), seis horas após. Se o paciente consegue deglutir, utiliza-se a via oral; caso contrário, emprega-se a via venosa, nas mesmas doses.

Por fim, a clindamicina, em associação com o quinino, constitui a terapêutica de eleição da babesiose, recomendando-se a clindamicina na dose de 20 mg/kg/dia (600 mg, de 8/8 horas, em adultos) e o quinino na dose de 25 mg/kg/dia (500 mg, de 8/8 horas, em adultos), ambos por via oral ou IV, durante sete a 10 dias.

Efeitos Adversos

Os efeitos colaterais mais frequentes com o uso da clindamicina são os distúrbios gastrintestinais, os quais ocorrem tanto com a administração oral como parenteral da droga. Náuseas, vômitos, anorexia, flatulência, dor abdominal e diarreia podem surgir isoladamente ou associados em até 50% dos pacientes. A diarreia é observada, em média, em 7% dos enfermos (2% a 20% dos casos) e pode ser uma manifestação do quadro grave da colite pseudomembranosa relatada em 0,01% a 10% dos pacientes em uso da droga. Quando presente, em 75% dos casos, a diarreia aparece nos cinco primeiros dias de uso do antibiótico, podendo surgir, porém, até 11 dias após a terapêutica ter sido descontinuada. É mais frequente em pessoas que referem sofrer de diarreia anteriormente, em indivíduos acima de 60 anos e no sexo masculino. A diarreia pode ser profusa, com mais de cinco evacuações ao dia, aquosa e, por vezes, sanguinolenta. Devido à dificuldade em distinguir clinicamente se a diarreia resulta de uma colite inespecífica ou da colite pseudomembranosa, recomenda-se a suspensão do uso da clindamicina se ocorrer diarreia intensa.

A colite pseudomembranosa é causada pela ação de uma exotoxina produzida pelo *Clostridium difficile* que se desenvolve no intestino dos pacientes em uso da clindamicina e de outros antibióticos. É um quadro de diarreia grave com fezes mucossanguinolentas, acompanhada de dor abdominal, febre e distúrbios hidrossalinos. É tratada com o emprego da vancomicina ou da teicoplanina ou do metronidazol por via oral durante sete a 14 dias. A colestiramina, durante três ou quatro dias, também se mostra benéfica. As substâncias que inibem o peristaltismo, como a atropina, o Lomotil®, o Imosec® e os opiáceos, em geral, são contraindicados porque prolongam o quadro diarreico e o agravam, podendo resultar em megacolo tóxico.

A clindamicina possui a propriedade bloqueadora neuromuscular, o que deve ser considerado se o paciente for submetido à anestesia, pois prolonga o período de paralisia pós-anestésica.

Por via IV, a clindamicina deve, necessariamente, ser administrada lentamente, gota a gota, conforme referido na parte do uso clínico e dose, pois há relatos de hipotensão, diminuição respiratória, arritmias e parada cardíaca com a injeção direta deste antibiótico na veia.

Reações alérgicas à clindamicina são pouco frequentes, registrando-se erupções maculopapulares, urticária, prurido, febre, eritema polimorfo e síndrome de Stevens-Johnson.

Outros paraefeitos relatados incluem leucopenia, hiperbilirrubinemia, hipertrigliceridemia, ulcerações esofagianas, elevação de transaminases e superinfecção por *Candida albicans*. Alguns pacientes se queixam de sensação de gosto amargo na boca com o uso oral ou parenteral da clindamicina, o que se deve à elevada concentração da droga na saliva.

Por precaução, recomenda-se não administrar preparações contendo caolim juntamente com as formulações orais da clindamicina, devido à possibilidade de ocorrer redução na absorção do antibiótico, como ocorre com a lincomicina.

As injeções intramusculares são dolorosas e podem causar indução e abscesso estéril no local. Para minimizar esta reação, recomenda-se a injeção intramuscular profunda do antibiótico. Tromboflebite e dor podem ocorrer com o uso intravenoso da droga, o que é pouco frequente com a administração gota a gota diluída em soluções salinas ou glicosadas.

A clindamicina é considerada uma droga segura para o tratamento de infecções na gestante, não sendo descritos efeitos tóxicos ou teratogênicos para o feto. A droga é contraindicada em pessoas alérgicas à lincomicina.

O uso da clindamicina em pacientes com insuficiência hepática grave ou moderada deve ser avaliado com cautela e, se precisamente indicado, deve ser acompanhado de redução na dosagem em 50%. O mesmo se aplica a pacientes com insuficiência renal anúrica.

Disponibilidade da Droga

A clindamicina consta da RENAME e é disponível em hospitais públicos do Brasil. É comercializada em apresentação genérica (Clindamicina®) e na especialidade farmacêu-

tica de referência Dalacin C® (Pfizer/Pharmacia) e em medicamentos similares em cápsulas com 300 mg, em ampolas com 300 mg, 600 mg e 900 mg. É disponível, também, em forma de creme ginecológico, solução e gel para uso tópico.

BIBLIOGRAFIA

Lincomicina

1. Ashton H et al. Lincomycin and clindamycin. Br J Dermatol 1970;83:604-06.
2. Bartlett JG et al. Treatment of anaerobic infections with lincomycin and clindamycin. N Engl J Med 1972;287:1006-10.
3. Duncan IBR et al. Lincomycin in hospital practice. Can Med Assoc J 1965;93:685-91.
4. Farhat CK. Avaliação multicêntrica da lincomicina em amigdalofaringites agudas. Folha Med (Br) 1986;93:139-48.
5. Kaplan K et al. Lincomycin. Pediatr Clin North Am 1968;15:131-39.
6. Kaplan K et al. Microbiological, pharmacological and clinical studies of lincomycin. Am J Med Sci 1965;250:137-46.
7. Mickal A, Panzer JD. The safety of lincomycin in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1975;121:1071-74.
8. Pechère JC. Les lincosamides. Pathol Biol (Paris) 1986;34:119-28.
9. Samuelson RJ et al. Lincomycin-curare interaction. Anesthesia Analg 1975;54:103-05.
10. Sanders E. Lincomycin versus erythromycin: a choice or an echo. Ann Intern Med 1970;70:585-90.
11. Smart RF et al. Severe pseudomembranous colitis after lincomycin and clindamycin. Br J Surg 1976;63:25-29.
12. Trakas JC, Lind HE. Lincomycin in ear, nose and throat infections. Antimicrob Agents Chemother 1963;161:216-19.

Clindamicina

1. Alecrim MG et al. Tratamento da malária (*P. falciparum*) com clindamicina. Rev Inst Med Trop São Paulo 1981;23:86-91.
2. Amato Neto V, Souza-Dias CR. Tratamento da retinocoroidite toxoplasmótica com o cloridrato de clindamicina. Rev Inst Med Trop São Paulo 1984;26:110-12.
3. Barboza E et al. Clindamycin plus amikacin versus clindamycin plus aztreonam in established intraabdominal infections. Surgery 1994;116:28-35.
4. Bassaris HP et al. Interaction of subminimal inhibitory concentrations of clindamycin and Escherichia coli: effects on adhesion and polymorphonuclear leukocyte function. J Antimicrob Chemother 1984;13:361-17.
5. Becker LE et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. Arch Dermatol 1981;117:482-85.
6. Black JR et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild to moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994;18:905-13.
7. Brook I. Clindamycin in treatment of aspiration pneumonia in children. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:342-45.
8. Clyde DF et al. Antimalarial effects of cindamycin in man. Am J Trop Med Hyg 1975;24:369-70.
9. Hugo H et al. Studies on the clinical efficacy, serum levels and side effects of clindamycin phosphate administered intravenously. Scand J Infect Dis 1977;9:221-26.
10. Katlama C et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. Pyrimethamine-sulfadizine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;22:268-75.
11. Keusch GT, Presente DH. Summary of a workshop on clindamycin colitis. J Infect Dis 1976;133:578-85.
12. Klainer AS. Clindamycin. Med Clin North Am 1987;71:1169-75.
13. Kremsner PG. Clindamycin in malaria treatment. J Antimicrob Chemother 1990;25:9-14.
14. Kremsner PG et al. Clindamycin treatment of falciparum malaria in Brazil. J Antimicrob Chemother 1989;23:275-81
15. Kremsner PG et al. Clindamycin is effective against *Plasmodium falciparum* but not against *P. vivax* mixed infections. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989;83:332-33.
16. LeFrock JL et al. Clindamicina. Clin Med Am Norte jan 1982, p.109.
17. Leroy MAJ et al. Clindamycin associated colitis. JAMA 1979;223:1380-81.
18. Mickal A, Panzer JD. The safety of lincomycin in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1975;121:1071-74.
19. Pechère JC. Les lincosamides. Pathol Biol (Paris) 1986;34:119-28.
20. Pereira PCM et al. Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XIII – Uso da clindamicina no tratamento de doentes com infecção causada pelo *Plasmodium falciparum*. Rev Inst Med Trop São Paulo 1982;24 (Suppl 6):16-23.
21. Ramharter M et al. Artesunate-clindamycin versus quinine-clindamycin in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2005;40:1777-84.
22. Santos JCM, Levy CE. Tratamento das peritonites purulentas generalizadas usando como terapia adjuvante a associação de clindamicina com gentamicina. Arq Bras Med 1987;61:355-60.
23. Smart RF et al. Severe pseudomembranous colitis after lincomycin and clindamycin. Br J Surg 1976;63:25-29.
24. Sobania LC, Cunha LA. Osteomielite aguda hematogênica em pediatria-Estudo comparativo entre oxacilina/dicloxacilina e clindamicina. Arq Bras Med 1987;61:431-35.
25. Swatzberg JE et al. Gastrointestinal side effects associated with clindamycin. Arch Intern Med 1976;136:876-79.
26. Tabbara KF, O'Connor GR. Ocular tissue absorption of clindamycin phosphate. Arch Ophtalmol 1975;93:1180-85.

27. Tate GW Jr, Martin RG. Clindamycin in the treatment of human ocular toxoplasmosis. Canad J Ophtalm 1977;21:188-95.
28. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Am J Med 1976;60:419-256.
29. Wittner M et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. Ann Intern Med 1982;96:601-04.
30. Wynalda MA et al. In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. Drug Metab Dispos 2003;31:878-87.

Cloranfenicol e Tianfenicol

CAPÍTULO 19

O cloranfenicol e o tianfenicol são dois antibióticos semelhantes, obtidos atualmente por síntese laboratorial, apresentando características químicas, farmacológicas e antimicrobianas comuns, o que permite o seu estudo conjunto. São também chamados anfenicóis. Primitivamente, o cloranfenicol recebeu o nome de cloromicetina, ao ser descoberto em 1947 a partir de culturas do *Streptomyces venezuelae*. Com o conhecimento de sua fórmula química, relativamente simples, a droga passou a ser obtida por via sintética, em laboratório, modo mais fácil, rápido e econômico e recebeu o nome cloranfenicol. O tianfenicol foi descoberto em 1952 e é um análogo sintético do cloranfenicol. Esses dois antibióticos são, quimicamente, derivados do propanodiol, uma substância constituída pelo propanol com duas hidroxilas alcoólicas. Em sua molécula existe uma cadeia cíclica (benzeno) e uma cadeia alifática (propanodiol). A hidroxila alcoólica primária do propanol é essencial para a atividade biológica da droga. Este ponto pode sofrer esterificação com diferentes substâncias, resultando em ésteres inativos, que são facilmente hidrolisados, liberando o antibiótico original. Na molécula do cloranfenicol, há um grupamento químico nitroso, que não existe no tianfenicol, ao qual se atribui a causa do mais grave efeito adverso do cloranfenicol, a aplasia medular.

CARACTERES GERAIS DOS ANFENICÓIS

O cloranfenicol e o tianfenicol são pouco solúveis em água e têm sabor amargo, o que prejudica sua administração sob forma injetável e sob forma líquida a crianças. Para aumentar sua solubilidade e melhorar sua aceitação por via oral, esses antibióticos são apresentados sob a forma de ésteres, o cloranfenicol principalmente como palmitato (para uso oral) e hemissuccinato (para uso injetável), e o tianfenicol sob a forma de glicinato (para uso oral). No estômago e duodeno, os ésteres são rapidamente hidrolisados por lipases pancreáticas, liberando a droga ativa. O mesmo ocorre nos tecidos com as formulações injetáveis.

O cloranfenicol e o tianfenicol provocam efeito bacteriostático por inibição da síntese proteica. Os antibióticos impedem a ligação do ARN-mensageiro ao ribossomo, por fixarem-se na fração 30S do ribossomo, competindo com o ácido nucleico. Porém, sua ação mais importante resulta de sua ligação à fração 50S do ribossomo, inibindo a ação de peptidiltransferases e bloqueando a união dos aminoácidos na formação do polipeptídeo.

Sobre determinados microrganismos que se mostram muito sensíveis, como o pneumococo, o meningococo e o hemófilo, o cloranfenicol, pode exercer ação bactericida. Tal ação contra esses patógenos é observada mesmo em concentrações habitualmente utilizadas na clínica. Contra outros germes, como a *Salmonella typhi, Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, a ação bactericida é cumprida somente em concentrações elevadas. Essa ação bactericida não tem o seu mecanismo suficientemente claro, sendo, possivelmente, devida a defeitos na parede celular em consequência da falha na sua composição proteica.

Cloranfenicol

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

O cloranfenicol é um antibiótico de amplo espectro. Sua atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, associada à facilidade de administração por via oral e ao relativo baixo custo, fizeram com que, juntamente com as tetraciclinas, tornasse-se um dos antibióticos mais utilizados na clínica diária. Atualmente, porém, com o aumento de microrganismos resistentes e o maior temor de seus efeitos colaterais, e com o surgimento de novas drogas com atividade antimicrobiana igual ou superior, vem sendo reduzida a sua utilização indiscriminada.

O espectro de ação do cloranfenicol abrange estreptococos, inclusive os do grupo *viridans* e pneumococos, enterococos, *Staphylococcus aureus, S. epidermidis*, listéria, bacilo diftérico, treponemas e leptospiras, neissérias, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni, C. fetus,* enterobactérias dos gêneros *Salmonella, Shigella, E. coli, Proteus, Citrobacter, Klebsiella* e outros bacilos gram-negativos. A droga é bastante ativa sobre os anaeróbios, inclusive os do grupo do *Bacteroides fragilis*. Age sobre os micoplasmas e as bactérias, obrigatoriamente, intracelulares dos gêneros clamídia, riquétsia e bartonela.

Embora, na generalidade, as bactérias se mostrem sensíveis à ação do cloranfenicol, a resistência primária à droga é observada, usualmente, com a *Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Providencia* e *Proteus rettgeri*. A resistência adquirida pela transferência de plasmídios com genes de resistência é observada entre as enterobactérias, hemófilos, estreptococos, estafilococos e *Bacteroides fragilis*.

O principal mecanismo bioquímico da resistência ao cloranfenicol consiste na sua inativação enzimática, através do mecanismo da acetilação enzimática do antibiótico, devido à presença nos germes resistentes da cloranfenicol-acetiltransferase. Esta enzima catalisa a acetilação do cloranfenicol, levando à formação de metabólitos inativos. Em algumas enterobactérias, a produção desta enzima tem uma origem genética cromossômica, resultante de mutações espontâneas. Entre as bactérias anaeróbias, a resistência pode, também, ser devida a um outro tipo de enzima, uma nitrorredutase, que provoca a redução do antibiótico a um produto inativo.

O segundo mecanismo de importância na resistência ao cloranfenicol reside na impermeabilidade do germe à droga. É observado, principalmente, entre os hemófilos e coliformes, impossibilitando o fármaco de atingir o seu receptor de ação.

A resistência ao cloranfenicol é variável de acordo com o microrganismo e também quanto à frequência de local para local. Tem sido particularmente encontrada em enterobactérias e hemófilos, mas é descrita, também, em pneumococo, meningococo e enterococo. Eventualmente, pode surgir sob forma epidêmica, conforme observado entre as *Salmonella typhi* isoladas no México. O cloranfenicol pode se mostrar ineficaz no tratamento de meningites causadas por pneumococos resistentes à penicilina, ainda que tais microrganismos apresentem sensibilidade às concentrações bacteriostáticas da droga. Ocorre que a concentração bactericida mínima do cloranfenicol contra estas estirpes do pneumococo é elevada, frequentemente não sendo atingida no liquor com o emprego das doses terapêuticas do antibiótico. No entanto, o cloranfenicol pode ser uma alternativa terapêutica nas infecções respiratórias e sistêmicas por pneumococos com resistência moderada à penicilina.

O cloranfenicol tem pequena afinidade pelo ribossomo das células de mamíferos, o que explica sua ação seletiva sobre as bactérias. Contudo, a síntese das proteínas das mitocôndrias é similar à que ocorre nos ribossomos 70S das bactérias, e sua inibição é responsável pela toxicidade hematológica causada pela droga, levando à depressão medular. Esta toxicidade é reversível com a retirada precoce do fármaco ou a redução de sua dose.

Além de sua ação antimicrobiana, o cloranfenicol pode agir como um inibidor da produção de beta-lactamases, por algumas bactérias. Essa propriedade é, em geral, observada com concentrações baixas da droga e, provavelmente, está relacionada com sua ação inibitória sobre a síntese proteica (inibição da formação de beta-lactamases, formadas por proteínas). Esta ação do cloranfenicol explica

o eventual sinergismo observado entre este antibiótico e os antibióticos beta-lactâmicos contra bactérias resistentes a estes últimos, por produzirem beta-lactamases.

O cloranfenicol exerce um efeito depressor na imunidade celular, deprimindo a blastogênese linfocitária induzida por antígenos. Entretanto, o fármaco não suprime a produção de linfocinas por linfócitos sensibilizados. Desconhece-se a importância clínica desse fato como fator predisponente para infecções por *Candida* e outros agentes contra os quais a imunidade celular é protetora.

Farmacocinética e Metabolismo

Absorção

O cloranfenicol é rápida e quase completamente absorvido por via oral. Por essa via é empregado sob a forma básica ou sob a forma de ésteres (palmitato, estearato), os quais se hidrolisam no duodeno e jejuno por ação de enzimas digestivas, liberando-se o antibiótico básico. Por via IM, não é habitualmente recomendado, devido à excelente absorção oral e por não manter níveis sanguíneos tão constantes como pelas vias oral ou IV. A via IV é indicada para os casos graves que não possam receber a medicação por via oral. Outras vias de administração têm sido utilizadas, como retal, aerossol, subcutânea, mas não são normalmente recomendadas. O uso tópico sob a forma de pomadas, colírios e óvulos vaginais terá indicação precisa, havendo a possibilidade de sensibilização do organismo.

A biodisponibilidade do cloranfenicol por via oral é próxima de 100%. Por via IV esse aproveitamento é menor (70%), porque parte da droga administrada como succinato ou hemissuccinato é eliminada pela urina como éster, sem sofrer a dissociação enzimática nos tecidos. A meia-vida do cloranfenicol é de cerca de três horas.

Difusão e Metabolismo

O cloranfenicol difunde-se muito bem em todos os líquidos e tecidos orgânicos, devido ao pequeno tamanho de sua molécula, sua alta solubilidade em lipídios e à ligação proteica pouco elevada (25% a 50%). Atinge grande concentração (em torno de 50% dos níveis séricos) no fígado, pulmão, coração, baço, tecido linfoide, bile, saliva, líquidos pleural, sinovial e ascítico. Sua concentração no interior de abscessos e nos humores vítreo e aquoso corresponde a 15% a 20% da concentração sanguínea máxima. É pequena sua concentração na próstata não inflamada. Atravessa a placenta, atingindo níveis no feto correspondentes a 30% a 80% dos existentes no sangue materno, mas não chega a níveis terapêuticos no líquido amniótico. É muito pequena sua concentração em ossos compactos (1%) e na medula óssea (10%).

O cloranfenicol é o antibiótico que apresenta maior passagem para o tecido cerebral e o líquido cefalorraquidiano. No cérebro e em abscessos cerebrais, a concentração pode ser nove vezes superior à existente no sangue. No liquor, mesmo na ausência de meningite, sua concentração atinge o correspondente a cerca de 50% da sanguínea. A inflamação meníngea pouca influência produz na concentração liquórica do cloranfenicol. Somente pequena quantidade da dose administrada é recuperada na bile (0,2%) ou na urina (5% a 10%). Entretanto, a porção eliminada concentra-se nestas vias, atingindo níveis terapêuticos. Assim, na urina, podem ser atingidos níveis de até 200 mcg/ml.

O cloranfenicol é bastante metabolizado no fígado, excretando-se em cerca de 90% como metabólitos inativos. A principal via metabólica é a conjugação de sua hidroxila alcoólica primária com o ácido glicurônico, através da ação enzimática da glicuroniltransferase. Nas crianças recém-nascidas, especialmente em prematuros, essa ação enzimática pode não se encontrar desenvolvida, devido à imaturidade hepática. Isso tem por consequência o acúmulo do cloranfenicol não metabolizado, principalmente se houver, concomitantemente, imaturidade renal, resultando em um quadro de intoxicação grave conhecido como síndrome cinzenta. Eventualmente, pacientes com insuficiência hepática descompensada, com icterícia e ascite, podem também não metabolizar o cloranfenicol, ocorrendo o seu acúmulo.

Além da glicuronídeo-conjugação, o cloranfenicol é metabolizado em seu radical dicloroacetílico, sofrendo oxidação pelo citocromo P450 microssomal e hidrólise por amidases hepáticas, formando-se produtos inativos. Por fim, o nitro-grupo do antibiótico sofre a ação de nitrorredutases hepáticas e de enzimas semelhantes produzidas pela microbiota intestinal, formando-se metabólitos nitrosos, hidroxilamino e aminoderivados. Supõe-se que o derivado hidroxilamino esteja envolvido na gênese do mais grave efeito adverso do cloranfenicol, a aplasia medular. Esse metabólito é altamente reativo e poderia agir como hapteno, ligando-se a proteínas circulantes ou proteínas componentes das células da medula óssea, formando-se, assim, proteínas heterólogas, presumivelmente com potencial antigênico. O antígeno assim produzido poderia estimular a produção de anticorpos pelo hospedeiro, com subsequente reação antígeno-anticorpo, do que resultaria a lesão medular. Essa hipótese explica o fato de a aplasia medular não ser observada com o tianfenicol, visto que este antibiótico não apresenta o nitro-grupo.

Além da metabolização hepática, o cloranfenicol pode sofrer desacetilação parcial em coleções purulentas, reduzindo sua atividade.

Excreção

O cloranfenicol é eliminado, principalmente, através dos rins, por filtração glomerular, em sua maior parte como um metabólito glicurônico inativo e atóxico. Quando se utiliza o etilsuccinato, parte da droga injetada é eliminada pelos rins sem sofrer hidrólise. Somente 5% a 10% da dose administrada são encontrados na urina sob forma ativa.

Nas crianças recém-nascidas e em pacientes com insuficiência hepática grave, a conjugação com o glicuronídeo é reduzida, e a meia-vida do cloranfenicol é prolongada, resultando em acúmulo da droga, que será maior se houver insuficiência renal concomitante.

Nos indivíduos com insuficiência renal sem alteração do metabolismo hepático, a excreção do metabólito do cloranfenicol é prejudicada, ocorrendo seu acúmulo. Entretanto, esse fato não tem consequências adversas, devido à atoxicidade do glicuronídeo. Nas pessoas com insuficiência hepática (cirróticos com icterícia e ascite; hepatites aguda e crônica), a dose do cloranfenicol deve ser reduzida para 30 mg/kg/dia, evitando-se o uso da droga por mais de 14 dias, a fim de prevenir seus efeitos mielotóxicos. Nos recém-nascidos, principalmente em prematuros, o cloranfenicol é contraindicado devido ao acúmulo tóxico produzir a síndrome do bebê cinzento, grave intoxicação do sistema nervoso central. Se for de absoluta indicação nesta faixa etária, a dose do antibiótico não deve ultrapassar de 25 mg/kg/dia. O cloranfenicol não é dialisável por hemodiálise nem por diálise peritoneal.

Interações Medicamentosas

A metabolização do cloranfenicol é acelerada por fenobarbital, rifampicina e difenilidantoína, que induzem a ação enzimática hepática. Dessa maneira, o uso concomitante dessas substâncias resulta em níveis séricos menores do cloranfenicol. Por outro lado, o cloranfenicol pode inibir o citocromo P450, diminuindo o metabolismo do fenobarbital e da hidantoína, elevando o nível sérico desses fármacos e trazendo o risco de intoxicação. O mesmo ocorre com os anticoagulantes orais (varfarina, hidroxicumarina), havendo o risco de sangramentos. A ação hipoglicemiante da tolbutamida e da clorpropamida é aumentada quando esses fármacos são usados juntos com o cloranfenicol. Isso se deve à competição do antibiótico no metabolismo hepático desses hipoglicemiantes.

O cloranfenicol interfere, por mecanismo não determinado, no aproveitamento do ácido fólico, do ferro e da vitamina B_{12}. Em pacientes com anemia devido à carência desses elementos, o antibiótico não deve ser utilizado porque antagoniza a resposta hematológica à administração desses fatores.

O cloranfenicol tem efeito antagônico com os antibióticos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, por interferir em seu mecanismo de ação bactericida. Entretanto, pode ter ação sinérgica com antibióticos beta-lactâmicos contra microrganismos produtores de beta-lactamases, devido à sua propriedade de inibir a produção dessas enzimas (ver item sobre associação de antibióticos no capítulo sobre princípios gerais de uso dos antibióticos).

O succinato de cloranfenicol não deve ser adicionado a soluções contendo complexo vitamínico B e vitamina C, por sofrer inativação. A ingestão de álcool durante o uso do cloranfenicol pode se acompanhar de reações semelhantes ao dissulfiram (ver Capítulo 7).

Indicações Clínicas e Doses

O cloranfenicol pode ser utilizado para o tratamento de diversos quadros infecciosos por germes gram-positivos e gram-negativos. Entretanto, devido à superioridade de ação de outros antimicrobianos que têm efeito bactericida e menor toxicidade, é reservado para algumas infecções, nas quais apresenta destacada atividade.

É a droga de escolha para o tratamento da febre maculosa grave, e de outras riquetsioses, administrada por via intravenosa nos casos em que as tetraciclinas não podem se empregadas (choque, hipotensão arterial, hemorragia digestiva). É a droga alternativa para o tratamento das meningites por pneumococo, hemófilos e meningococo em pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos. Situa-se como medicamento de primeira linha na terapêutica da bartonelose (verruga peruana ou doença de Carrion) e das infecções pelo *Bacteroides fragilis* (em plano semelhante ao do metronidazol e outros imidazóis e da clindamicina). É ainda droga útil no tratamento das febres tifóide e paratifóide, se não for possível o uso de fluoroquinolonas ou da ceftriaxona, fármacos atualmente preferíveis nessa infecção.

O cloranfenicol é utilizado na terapêutica da febre tifoide na dose de 50 mg/kg/dia, divididos em quatro tomadas diárias, mantendo-se esta dose até que o paciente permaneça 48 horas apirético, quando se reduz a dose para 25 mg/kg/dia e mantém-se por mais 10 a 14 dias. Com esse esquema terapêutico, é bastante rara a ocorrência de recaídas e consegue-se a cura bacteriológica e clínica na quase totalidade dos casos (desde que a *Salmonella typhi* seja sensível à droga). O cloranfenicol deve ser utilizado por via oral, empregando-se a via IV, somente em pacientes que não possam ingerir. Por via venosa, a dose é a mesma, devendo-se passar à via oral logo que possível.

Nas infecções por riquétsias (febre maculosa, febre Q, tifo epidêmico etc.), o cloranfenicol e as tetraciclinas constituem as drogas de eleição. O cloranfenicol é usado na dose de 50 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 horas, mantendo-se a terapêutica durante 10 dias. Na bartonelose, esse antibiótico é empregado na dose de 40 mg/kg/dia, de 6/6 horas, durante 10 dias.

Nas infecções intra-abdominais, com possível presença do *Bacteroides fragilis* e outros anaeróbios, o cloranfenicol é uma das opções terapêuticas visando aos anaeróbios (outras são o metronidazol, a clindamicina, o ertapeném e as associações de penicilinas com inibidores de beta-lactamases). Em geral, nessas infecções, que incluem apendicites, pelviperitonites, aborto séptico, perfuração de vísceras, abscessos hepáticos, subfrênico e de outras localizações, existe uma microbiota bacteriana mista, composta por bacilos gram-negativos entéricos (*E. coli* e outros) e anaeróbios (inclusive o *B. fragilis*, produtor de beta-lactamases). Por tal motivo, nessas situações clínicocirúrgicas, entre as opções terapêuticas situa-se o emprego de uma droga antianaeróbia (cloranfenicol ou os demais citados) e um antimicrobiano ativo contra o gram-negativos (por exemplo, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas sistêmicas, ceftriaxona. A dose recomendada do cloranfenicol é de 50 mg/kg/dia, podendo ser administrada, inicialmente, a dose de 100 mg/kg/dia em casos de maior gravidade.

Por sua ação contra anaeróbios e por sua penetração adequada no tecido cerebral e em abscessos, o cloranfenicol é uma das drogas indicadas no tratamento clínico do abscesso cerebral (a outra é o metronidazol), em associação, em geral, com penicilina G ou ceftriaxona ou vancomicina. A dose recomendada é de 100 mg/kg/dia.

Na terapêutica das meningoencefalites causadas por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, em pacientes com hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas, o cloranfenicol é indicado na dose de 100 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 horas, por via IV. Como já referido, o cloranfenicol frequentemente é ineficaz no tratamento de meningites causadas por pneumococos resistentes à penicilina G.

Além dessas doenças, em que apresenta indicação precisa, o cloranfenicol é utilizado em outras infecções causadas por germes gram-negativos – *E. coli, Klebsiella, Proteus, Pasteurella* e outras, especialmente quando o antibiograma mostrar boa sensibilidade do microrganismo à droga. Em infecções determinadas por bactérias gram-positivas, o cloranfenicol pode funcionar como uma alternativa antimicrobiana, especialmente em pacientes alérgicos às penicilinas. O cloranfenicol mostra-se eficaz no tratamento da sífilis primária e secundária, empregado na dose de 30 mg/kg/dia, mas não é usualmente recomendado nestas infecções.

Em crianças no período neonatal, a dose do cloranfenicol não deve ultrapassar 25 mg/kg/dia.

Efeitos Adversos

O principal efeito adverso do cloranfenicol é representado pela ação sobre o sistema hematopoiético, provocando anemia, agranulocitose, trombocitopenia e aplasia medular. Os três primeiros quadros, isoladamente ou em associação, são devidos à ação tóxica da droga, inibindo a síntese de proteínas da membrana mitocondrial e levando à supressão da respiração das mitocôndrias, com isto comprometendo a atividade de síntese da célula e a proliferação celular. Há aumento do ferro sérico, e o exame da medula óssea revela bloqueio do amadurecimento e vacuolização das séries granulocítica, eritrocítica e megacariocítica. Esses efeitos tóxicos da droga estão relacionados à dose e tempo de uso, sendo observados, em geral, quando são atingidos níveis plasmáticos iguais ou superiores a 35 mcg/ml. Pacientes utilizando doses superiores a 50 mg/kg/dia e por tempo superior a 10 dias, com frequência, apresentam baixa de granulócitos e plaquetas, a qual é reversível com a retirada do antibiótico.

A aplasia medular é um quadro da maior gravidade, frequentemente irreversível, e independente da dose e do tempo de uso. É, atualmente, estabelecido que se deve a uma idiossincrasia individual, com predisposição genética, pois já foi observada em gêmeos. Parece ser decorrente da inibição da síntese do ADN nas células de todas as linhagens da medula óssea, resultando no despovoamento da medula óssea, pancitopenia periférica e consequentes anemia, hemorragia e infecções. A letalidade média em cinco anos de evolução situa-se em torno de 67%, com pior prognóstico para as idades extremas da vida. A aplasia pode ocorrer algumas semanas ou meses após a supressão da droga e é relatada mesmo com o uso de doses baixas e, por vezes, após tratamento descontinuado. Já foi observada até mesmo com o uso de colírio de cloranfenicol. O risco de ocorrer tal paraefeito é variável com os autores, estimando-se em um caso para cada 25.000 a 40.000 pessoas que recebam o medicamento. Conforme discutimos no item sobre difusão e metabolismo, existem indicações de que a aplasia medular esteja relacionada com o radical p-nitro do grupamento nitrobenzeno da molécula do cloranfenicol, pois com o tianfenicol, um análogo do cloranfenicol que não possui este radical, não é relatada a ocorrência da aplasia.

Além dos efeitos hematológicos, o cloranfenicol, em tratamento muito prolongado, é tóxico para o sistema nervoso periférico, provocando polineurites e um tipo de neurite óptica, com fotofobia e diminuição da acuidade visual. Tais paraefeitos, em geral, só ocorrem em tratamentos prolongados por meses.

A utilização do cloranfenicol em dose igual ou superior a 50 mg/kg/dia, em recém-nascidos e prematuros, provoca uma intoxicação conhecida por síndrome cinzenta, caracterizada por distensão abdominal, vômitos, taquipneia, coloração esverdeada das fezes, letargia, hipotermia, hipotonia, cianose, coloração acinzentada da pele, choque e morte, em geral dentro de dois dias. Cardiomegalia e hepatomegalia podem ser observadas em alguns casos. Por ser mais comum em recém-nascidos, é também conhecida como síndrome do bebê cinzento; entretanto, pode ocorrer em crianças maiores e até adultos que recebam doses excessivas do cloranfenicol e/ou que tenham o seu funcionamento hepático alterado. A síndrome é decorrente da deficiente metabolização do antibiótico pelo fígado e da eliminação renal inadequada, resultando no acúmulo de concentrações séricas elevadas da droga ativa, acima de 40 mcg/ml. Em decorrência dos elevados níveis séricos, a droga ativa

inibe a síntese de proteínas do organismo, resultando em autointoxicação pelo excesso de aminoácidos circulantes e aumento da amoniemia. A síndrome cinzenta acompanha-se de letalidade em cerca de 70% de recém-nascidos que a apresentam, devendo ser tratada, se possível, com exsanguineotransfusão. Quando não é possível, e em crianças maiores, o tratamento desta complicação inclui a adequada hidratação, digitálicos, diuréticos, corticosteroides, vasopressores e oxigênio.

Em adultos, a intoxicação pelo cloranfenicol pode manifestar-se por náuseas, vômitos, confusão mental, delírios, alucinações, perda da memória, desorientação, distensão abdominal e tremores nas mãos, sugerindo uma encefalopatia causada diretamente pela droga ou devida à hepatotoxicidade. É possível, porém, que o mecanismo tóxico seja semelhante ao da síndrome cinzenta. Isto porque alguns enfermos adultos que receberam superdoses do fármaco evoluíram para o óbito com um quadro de distensão abdominal, cianose, hipotermia e choque.

Além das manifestações tóxicas, o cloranfenicol é causa de superinfecções, principalmente resultantes de modificações da microbiota intestinal, podendo sobrevir enterites por *Candida*, pelo *Clostridium difficile* e por estafilococos.

Devido à sua eliminação pela saliva e ao seu sabor amargo, alguns pacientes queixam-se de gosto amargo na boca. Intolerância digestiva, com náuseas e vômitos, pode ocorrer. Manifestações alérgicas são pouco frequentes.

O cloranfenicol é contraindicado em gestantes, tanto no início como no final da gestação. Ao final da gestação há o risco de ocorrer o parto e a criança nascer com a síndrome cinzenta, tendo em vista a elevada concentração que a droga atinge nos tecidos fetais. Ao início da gestação, o cloranfenicol inibe a síntese de proteínas mitocondriais, com isto, interferindo na respiração celular, havendo o risco de embrioletalidade.

Disponibilidade da Droga

O cloranfenicol faz parte da RENAME e é disponível em centros governamentais de atendimento à saúde em drágea, xarope e frasco-ampola. É comercializado na especialidade farmacêutica de referência Quemicetina® (Pfizer), sob a forma de succinato em drágeas com 250 mg e 500 mg e sob a forma de palmitato em xarope com 125 mg/5 ml. A especialidade farmacêutica Sintomicetina® (Medley) também é de referência, em comprimidos com 250 mg e frasco-ampola com 1 g. É também disponível em apresentação tópica em pomada dermatológica associado com colagenase na especialidade de referência Iruxol® (Abbott). Existem vários medicamentos similares disponíveis no Brasil.

Tianfenicol

O tianfenicol apresenta as mesmas propriedades antimicrobianas do cloranfenicol, mostrando-se, em particular, bastante ativo contra *Gardnerella vaginalis* e *Haemophilus ducreyi*. Distingue-se, quimicamente, do cloranfenicol por apresentar um radical metilsulfonílico em lugar do radical nitro ligado ao anel benzênico. Essa diferença faz com que o tianfenicol praticamente não seja metabolizado no organismo humano. Mais importante, a ausência do radical nitro retira do tianfenicol a potencialidade de causar aplasia da medula óssea observada com o cloranfenicol.

Esse antibiótico é bem absorvido por via oral e parenteral, difunde-se nos vários órgãos e líquidos do organismo e é eliminado por via urinária e biliar praticamente sem sofrer metabolização.

Por ser lipossolúvel e devido à sua pequena ligação às proteínas séricas (inferior a 10%), o tianfenicol penetra no tecido prostático e no testículo em maior concentração do que o cloranfenicol. Atravessa, parcialmente, a barreira hematoencefálica, alcançando a concentração liquórica maior em pacientes com meningoencefalites.

As indicações clínicas do tianfenicol são as infecções respiratórias, urinárias, prostáticas, biliares, osteoarticulares e meníngeas causadas por bactérias gram-negativas. Bons resultados (cerca de 90% de cura) são referidos no tratamento da uretrite gonocócica com o emprego da dose única de 2,5 g no homem. Este fármaco mostra-se, também, eficaz nas uretrites não gonocócicas, na doença inflamatória pélvica e no linfogranuloma venéreo causados por clamí-

dias. Da mesma forma, é indicado no tratamento das vulvovaginites causadas por *G. vaginalis* e *Chlamydia trachomatis*, no cancro mole determinado pelo *H. ducreyi* e na donovanose causada pelo *Calymmatobacterium granulomatis*. Nessas infecções sexualmente transmissíveis, o tianfenicol é recomendado em adultos na dose de 500 mg de 8/8 horas durante 10 a 14 dias. Na vaginose bacteriana, é referido índice de cura superior a 90% com o emprego da dose única diária de 2,5 g, durante dois dias. No cancroide, a dose única de 5 g tem elevada eficácia.

Os efeitos colaterais do tianfenicol se manifestam por náuseas, vômitos, diarreia e dor no local da injeção. A droga provoca depressão medular ao ser usada em doses altas por tempo prolongado, de maneira semelhante ao cloranfenicol. Em especial, observa-se diminuição da série eritrocítica. Esse efeito é reversível com a retirada do fármaco. Diferentemente do cloranfenicol, não são relatados casos conclusivos de aplasia medular irreversível do tipo idiossincrasia. Dos seis casos referidos na literatura de aplasia medular relacionada com a administração do tianfenicol, diversos fatores concorrentes estavam presentes, trazendo dúvida sobre a implicação direta da droga como causa da aplasia medular. Também não é constatada a síndrome cinzenta com o tianfenicol. Entretanto, esse antibiótico é menos extensamente utilizado que o cloranfenicol, não sendo descartada a possibilidade de poder causar esse efeito tóxico em recém-nascidos com alterações do fluxo renal. O tianfenicol atravessa a barreira placentária e atinge concentrações no feto e no líquido amniótico iguais ou superiores à existente no sangue materno.

O tianfenicol é contraindicado ao início da gestação, no período de organogênese, por inibir a síntese de proteínas mitocondriais, alterar a respiração celular e poder causar morte do embrião. O potencial de esta droga causar toxicidade fetal parece ser mínimo, comparado com o cloranfenicol.

A administração do tianfenicol em pacientes com insuficiência renal deve receber ajustes. Na insuficiência renal discreta, com depuração da creatinina acima de 50 ml/min, o intervalo entre as doses de 0,5 g em adultos deve ser de 8 horas; na insuficiência renal moderada, com depuração da creatinina entre 10 e 50 ml/min, o intervalo entre as doses será de 12 horas; na insuficiência renal grave, com *clearance* da creatinina inferior a 10 ml/min, a droga é administrada uma vez ao dia. O tianfenicol não é dialisável.

O tianfenicol é utilizado na dose de 30 a 50 mg/kg/dia, fracionado a cada 6 ou 8 horas. Adultos, em geral, recebem 1,5 a 2,0 g ao dia, podendo ser administrada a dose diária de 3,0 g em casos de maior gravidade.

O tianfenicol é comercializado no Brasil na especialidade farmacêutica Glitisol® (Zambon), sob a forma de cápsulas com 500 mg, em envelopes do antibiótico granulado contendo 2,5 g.

BIBLIOGRAFIA

Cloranfenicol

1. Bartlett JG. Cloranfenicol. Clin Med Amer Norte janeiro 1982. pp. 95-107.
2. Bessudo D et al. Aislamiento de *S. typhi* resistente a altas concentraciones de cloranfenicol. Bol Ofic Sanit Panamer 1973;74:1-4.
3. Black P et al. Penetration of brain abscess by systemically administered antibiotics. J Neurosurg 1973; 38:705-09.
4. Chang N et al. Optic neuritis and choramphenicol. Am J Dis Child 1966;112:46-48.
5. Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. Lancet 1992;339:405-08.
6. Friedman CA et al. Chloramphenicol disposition in infants and children. J Pediatr 1979;95:1071-77.
7. Forster J. Chloramphenicol treatment of childhood bacterial meningitis. Lancet 1989;2:161.
8. Galiman M et al. High-level chloramphenicol resistance in Neisseria meningitidis. N Engl J Med 1998;339:868-74.
9. Hargraves MM et al. Aplastic anemia associated with the administration of chloramphenicol. JAMA 1952; 149:1293-1304.
10. Herzog C, Geddes AM. Chloramphenicol in the treatment of enteric fever. Trans R Soc Trop Med Hyg 1982;76:848-49.
11. Lautenbach E et al. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. Clin Infect Dis 1998;27:1259-65.
12. Laxdal T, Hallgrimsson J. The "grey toddler". Chloramphenicol toxicity. Arch Dis Child 1974;49: 235-36.
13. Levine PH et al. Chloramphenicol-associated encephalopathy. Clin Pharm Ther 1970;11:194-99.
14. Lischner H et al. An outbreak of neonatal deaths among term infants associated with administration of chloramphenicol. J Pediatr 1961;59:21-34.

15. Meissner HC, Smith AL. The current status of chloramphenicol. Pediatrics 1979;64:348-56.
16. Michel J et al. Bactericidal synergistic effect due to chloramphenicol-induced inhibition of staphylococcal penicillinase. Chemotherapy 1977;23:32-36.
17. Mingoia Q. Tianfenicol e cloranfenicol: diferenciação química e farmacológica. Rev Bras Clin Terap 1977;6:495-500.
18. Najean Y et al. Etiology of acquired aplastica anemia – a retrospective analysis of 457 cases. In: Najean Y e col. ibid, p. 61.
19. Najean Y et al. (ed.) Safety Problems Related to Chloramphenicol and Thiamphenicol Therapy. New York:Raver Press, 1981.
20. Polak BCP et al. Blood dyscrasias attibuted to chloramphenicol. Acta Med Scand 1972;192:409-14.
21. Rahal JJ Jr, Simberkoff MS. Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. Antimicr Agents Chemoth 1979; 16:13-18.
22. Rosenthal RL, Blackman A. Bone-marrow hypoplasia following use of chloramphenicol eye drops. JAMA 1965;191:136-37.
23. Sacks T et al. Inhibition of ß-lactamase: synergistic bactericidal effect of combination of chloramphenicol-cephaloridine. J Antimicrob Chemother 1977;3:525-26.
24. Scott JL et al. A controlled double-blind study of the hematologic toxicity of chloramphenicol. N Engl J Med 1965;272:1137-42.
25. Smith AL, Weber A. Pharmacology of chloramphenicol. Pediatr Clin Am Norte 1983;30:209-36.
26. Thompson WL et al. Overdoses of chloramphenicol. JAMA 1975;234:149-50.
27. Weiss CF et al. Chloramphenicol in the new-born infant. N Engl J Med 1960;262:787-94.
28. Yunis AA. Chloramphenicol toxicity and the role of the p-N2 in aplastic anemia. In: Najean Y e col. (ed). ibid p. 17.

Tianfenicol

1. Belda W. Tratamento da uretrite gonocócica masculina aguda pelo tianfenicol. Rev Bras Clin Terap 1978;7:375-79.
2. Belda W Jr et al. Thiamphenicol in the treatment of chancroid. A study of 1,128 cases. Rev Inst Med Trop São Paulo 2000;42:133-35.
3. Berezowsky M. Ensaio terapêutico com tianfenicol em algumas pneumopatias inespecíficas. Hospital (Rio) 1965;68:455-66.
4. Cattapan A. Tianfenicol no tratamento das DST no Brasil. J Bras Doenças Sex Transm 1995;7:4-22.
5. Ferrari V. Introductory address – salient features of thiamphenicol. Sex Transmit Dis 1984;11(4 Suppl):336-39.
6. Gonzaga MA et al. Emprego do tianfenicol no tratamento das meningites purulentas. Rev Bras Clin Terap 1974;3:169-86.
7. Grassi C, De Benedetto E. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. J Chemother 2002;14:279-84.
8. Heinke E. Thiamphenicol in the treatment of venereal diseases. Br J Vener Dis 1971;47:379-80.
9. Heinke E. The minute treatment. Results of the treatment of gonorrhoea with single doses of 2.5 g thiamphenicol. Postgrad Med J 1972;(Suppl):54-55.
10. Herzog C. New trends in the chemotherapy of typhoid fever. Acta Trop (Basel) 1980;37:275-80.
11. Laboratoires Clin-Comar. Le Livre du Thiophenicol. Paris, Laboratoires Clin-Comar, 1969.
12. Laplassotte J, Brunaud M. Recherches experimentales sur le thiophenicol: activité antibacteriénne, concentrations humorales, elimination. Comparison avec le chloramphenicol. Therapie 1961;16:101-08.
13. Linhares I M et al. Vaginose bacteriana: experiência com o tianfenicol. J Bras Ginec 1995;105:405-09.
14. Mingoia Q. Tianfenicol e cloranfenicol: diferenciação química e farmacológica. Rev Bras Clin Terap 1977;6:495-500.
15. Najean Y et al. Safety Problems Related to Chloramphenicol and Thiamphenicol Therapy. New York, Raven Press, 1981.
16. Nau H et al. Thiamphenicol during the first trimester of human pregnancy: placental transfer in vivo, placental uptake in vitro, and inhibition of mitochondrial function. Toxicol Appl Pharmacol 1981;60:131-41.
17. Oliveira Filho EM et al. Uso do tianfenicol em pediatria: atualização. Folha Med (Br) 1976;75:553-60.
18. Plomp TA et al. Concentration of thiamphenicol in the human prostate and testis. Chemotherapy (Basel) 1979;25:254-60.
19. Poitevin M, Collart P. Recherche sur l'activité du thiamphenicol au cours de la periode précoce de la syphilis. Pathol Biol (Paris) 1985;33:444-49.
20. Rocha LCA et al. Uretrites por *Chlamydia trachomatis*: tratamento com tianfenicol. J Bras Doenças Sex Transm 1994;6:5-9.
21. Siboulet A. Results of the minute treatment of gonorrhoea in 26,339 cases. Postgrad Med J 1972; (Suppl):65-70.
22. Sotto JJ et al. Toxicité hematologique du thiophenicol. Nouv Presse Med 1976;5:2163.
23. Van Beers D et al. Comparative in vitro activity of chloramphenicol and thiamphenicol on common aerobic and anaerobic gram-negative bacilli. Chemotherapy 1975;21:73-81.
24. Yunis AA. Differential in-vitro toxicity of chloramphenicol, nitroso-chloramphenicol, and thiamphenicol. Sex Transmit Dis 1984;11(4 Suppl):340-42.

Tetraciclinas e Glicilciclinas

CAPÍTULO 20

As tetraciclinas constituem uma classe de antibióticos formados por hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, de amplo espectro de ação, dos quais três são obtidos naturalmente, por fermentação de determinados fungos, e os demais por processo semissintético. Constituem a segunda classe de antibióticos de amplo espectro mais antiga, iniciando-se o seu conhecimento em 1948.

Devido ao seu amplo espectro de ação e à facilidade de sua administração por via oral, as tetraciclinas foram amplamente utilizadas em todos os países, o que conduziu ao desenvolvimento de resistência pelos microrganismos, sobretudo por mecanismo de efluxo e de modificação no ribossomo. Para superar o problema da resistência às tetraciclinas, foram estabelecidas pesquisas para a obtenção de novas substâncias dessa classe ativas contra as bactérias resistentes. Como resultado desse programa, tendo a minociclina como droga básica, surgiram as glicilciclinas, novos derivados semissintéticos que mostram atividade antimicrobiana contra patógenos resistentes a vários antibióticos.

TETRACICLINAS CARACTERES GERAIS

A primeira tetraciclina descoberta foi a aureomicina, obtida em 1948, a partir de culturas do *Streptomyces aureofaciens* e depois denominada clortetraclina. Em 1950, foi descoberta a terramicina, ou oxitetracliclina, a partir de culturas do *Streptomyces rimosus*. Em 1953, foi obtida a tetraciclina básica, conseguida por via semissintética e por fermentação do *S. alboniger*. Conhecidos os três antibióticos naturais em suas características bioquímicas, farmacológicas e microbiológicas, foram obtidos derivados semissintéticos, que, entretanto, não apresentam diferenças significativas no espectro de ação em relação às drogas primitivas. Sua vantagem é relacionada a melhor farmacodinâmica e menor toxicidade. Dentre os inúmeros derivados obtidos, encontram-se, em uso clínico no Brasil, a minociclina e a doxiciclina.

As tetraciclinas em uso clínico apresentam espectro de ação e mecanismo de ação iguais, permitindo o seu estudo em conjunto. No Brasil, são disponíveis a tetraciclina, sob a forma de cloridrato e fosfato, a doxiciclina e a minociclina.

Tetraciclinas

Caracteres Gerais. Mecanismo e Espectro de Ação

As tetraciclinas são antibióticos ativos contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, riquétsias, micoplasmas, clamídias, borrélias, espiroquetas, actinomicetos, legionelas e algumas micobactérias. Têm ação limitada sobre a *Entamoeba histolytica* e os plasmódios causadores da malária humana. A doxiciclina e a minociclina mantêm a atividade terapêutica no organismo humano por tempo prolongado e penetram muito bem nos tecidos, devido à sua lipossolubilidade. São designadas como tetraciclinas da segunda geração. As demais têm ação curta ou intermediária no organismo e constituem as tetraciclinas da primeira geraçãoe no Brasil, atualmente, só é disponível a tetraciclina, sob a forma de cloridrato e de fosfato.

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos nas concentrações terapêuticas usuais. Seu mecanismo de ação se deve à inibição da síntese proteica, por ligarem-se à fração 30S do ribossomo bacteriano, impedindo a fixação do ARN de transporte. Com isso, interferem no aporte e na ligação dos aminoácidos formadores das proteínas. Esses antibióticos são transportados para o interior da célula por um mecanismo ativo de transporte dependente de energia e, em concentrações elevadas, podem exercer um efeito bactericida, provavelmente por sua atividade quelante sobre íons metálicos, como o magnésio e o ferro.

As tetraciclinas podem exercer ação tóxica sobre as células de mamíferos devido à sua afinidade pelos íons magnésio e à inibição da síntese proteica. Essa ação, habitualmente, só se manifesta em concentrações elevadas. Em alguns indivíduos, porém, a toxicidade hepática e renal se manifesta mesmo em doses terapêuticas. Além disso, as tetraciclinas ligam-se a tecidos calcários em formação, podendo causar alterações ósseas e dentárias em crianças.

Além do uso em medicina humana e veterinária, as tetraciclinas são utilizadas em vários países, para promover o crescimento de animais criados para consumo humano, sobretudo aves. Essas drogas modulam o crescimento bacteriano intestinal, provocando melhor aproveitamento dos alimentos pelos animais.

As tetraciclinas já foram antibióticos de elevada eficácia no tratamento de infecções de moderada gravidade das vias respiratórias e da pele e tecido subcutâneo, causadas por estreptococos, pneumococos e estafilococos e de infecções urinárias, intestinais e biliares causadas por bacilos gram-negativos entéricos. Contudo, devido à ampla difusão da resistência a essas drogas, muito se perdeu de sua eficácia e segurança. Porém, apresentam a propriedade de se difundirem para o interior das células, o que as torna antibióticos de excelente ação contra bactérias de localização intracelular. Além disso, devido à sua ação se fazer sobre o metabolismo proteico no interior da bactéria, sua atividade se faz sentir em vários germes que não apresentam parede celular e, portanto, são insensíveis às penicilinas e cefalosporinas. Essas são as razões pelas quais as tetraciclinas são os antibióticos de escolha para o tratamento das infecções por riquétsias, clamídias, borrélias e micoplasmas, os três primeiros parasitas intracelulares e o último desprovido de parede celular. Ainda dentro desse raciocínio, as tetraciclinas mostram atividade sobre formas L, esferoplastos e protoplastos bacterianos, não destruídos pela ação da penicilina e outros antibióticos que interferem na formação da parede celular. São, ainda, de indicação adequada na terapêutica da cólera, da actinomicose, do cancroide, das infecções por *Legionella* e *Ureaplasma urealyticum*. Os germes do gênero *Campylobacter*, em geral, mostram-se sensíveis, assim como o *Mycobacterium marinum*.

As tetraciclinas são utilizadas como drogas adjuvantes no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* e na amebíase por *Entamoeba histolytica*. A minociclina demonstra atividade contra o *M. leprae*.

Resistência

A resistência adquirida às tetraciclinas é, atualmente, bastante difundida entre as bactérias gram-positivas e gram-negativas. A resistência pode ser devida a alterações cromossômicas resultantes de mutação ou adquirida pela transferência de plasmídios e transposons, esta sendo a mais frequente. A resistência se manifesta principalmente por alterações no sistema de transporte da célula, o que impede a acumulação do antibiótico no seu interior. Muito provavelmente, essa alteração é devida à presença de proteínas nas membranas citoplasmáticas dos germes resistentes, codificadas em genes plasmidiais, que promovem a retirada ativa das tetraciclinas levadas para o interior da célula pelo sistema normal de transporte das bactérias. As proteínas de resistência que promovem o efluxo das tetraciclinas, bombeando sua exclusão da célula, são induzíveis e existem normalmente nas bactérias, sendo reguladas por um gene que codifica um sistema repressor. Nas bactérias resistentes, esse sistema falha e as proteínas de resistência passam a atuar, transportando as tetraciclinas para fora da célula.

A resistência às tetraciclinas é cruzada entre os componentes da família. Eventual-

mente, algumas cepas de *E. coli* e *S. aureus* tetraciclina-resistentes podem mostrar-se sensíveis à minociclina, provavelmente devido a esta tetraciclina ser menos facilmente excluída da célula.

Farmacocinética e Metabolismo

Absorção

É na farmacologia clínica que se encontram as diferenças entre as diversas tetraciclinas. As existentes no Brasil são absorvíveis por via oral, em quantidades variáveis com a droga, com o indivíduo e com o fato de a administração se dar ou não junto a alimentos. A tetraciclina e a oxitetraciclina tem biodisponibilidade por via oral entre 60% e 70%, e é maior quando as drogas são administradas fora das refeições. Ao contrário, a absorção oral da doxiciclina e da minociclina não é afetada pela alimentação, e é, mesmo, maior, quando as drogas são dadas com alimentos. A administração oral não deve ser feita junto com leite ou produtos farmacêuticos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, pois as tetraciclinas combinam-se com esses íons, reduzindo-se marcadamente a sua absorção.

As tetraciclinas administradas por via IM são muito irritantes para o músculo e são apresentadas associadas com lidocaína. Por via IV, são também irritantes e causam flebites e, atualmente, não existem apresentações para este uso disponíveis no Brasil.

As concentrações séricas atingidas e o tempo de circulação sofrem diferenças entre as diversas tetraciclinas. A tetraciclina mantém níveis sanguíneos capazes de efeito terapêutico por seis horas; a doxiciclina e minociclina, por cerca de 24 horas.

Difusão e Metabolismo

A distribuição das tetraciclinas nos tecidos e líquidos orgânicos é semelhante, sendo atingidos níveis no fígado, pulmão, pele, rim músculos, saliva, leite, humor vítreo. Atravessam a placenta, alcançando boa concentração fetal e no líquido amniótico. Não atravessam adequadamente a barreira hematoencefálica, e são baixos os teores liquóricos, mesmo em pacientes com meningoencefalites. A doxiciclina e a minociclina têm maior concentração liquórica, mas não oferecem segurança para o tratamento de meningites.

As tetraciclinas ligam-se às proteínas plasmáticas em quantidades variáveis; cerca de 93% para doxiciclina, 76% para a minociclina, 64% para tetraciclina. Sofrem concentração na pele, no fígado e na bile e têm afinidade de ligação para áreas calcárias em formação (dentes, unhas, ossos) e células tumorais.

As tetraciclinas sofrem sequestração, principalmente no fígado. A minociclina e a doxiciclina são muito lipossolúveis e têm penetração tissular maior do que as demais tetraciclinas, o que explica sua elevada concentração na lágrima e na saliva, suficiente para erradicar o meningococo das vias aéreas superiores.

A doxiciclina e a minociclina atingem elevadas concentrações na bile, no tecido prostático, no aparelho reprodutor feminino, na secreção brônquica e nos seios da face. A doxiciclina é a que apresenta maior concentração no parênquima renal, mesmo com o tecido renal lesado por pielonefrite. A minociclina é a que atinge maior nível no líquido cefalorraquidiano. Também a doxiciclina pode alcançar concentração liquórica ativa contra alguns microrganismos, como as borrélias.

As tetraciclinas são parcialmente metabolizadas no fígado, sofrendo conjugação com o ácido acético e o ácido glicurônico. Parte dessas drogas é eliminada pela bile. A minociclina, em particular, é eliminada em 90% pela bile, enquanto a doxiciclina tem pequena eliminação biliar.

Em pacientes com insuficiência hepática e redução do fluxo biliar, as tetraciclinas têm sua meia-vida prolongada e sofrem acúmulo se mantida sua administração, principalmente a minociclina. Isso não ocorre com a doxiciclina, devido à sua excreção pela mucosa do intestino. Considerando sua ação hepatotóxica dependente da dose, as tetraciclinas são contraindicadas em pacientes com hepatopatias.

Excreção

A tetraciclina é excretada principalmente por filtração glomerular, recuperando-se cerca de 60% da droga ativa na urina. Cerca de 40%

são eliminados pela bile e fezes. A minociclina é eliminada principalmente pela bile, sofrendo reabsorção e circulação entero-hepática. Cerca de 10% desse composto eliminam-se pela urina. A doxiciclina é excretada sob a forma de um quelato inativo através do trato gastrintestinal.

As tetraciclinas, com exceção da doxiciclina, sofrem acúmulo em pacientes com insuficiência renal. Nessa circunstância, as drogas exercem ação tóxica, especialmente para o fígado e rins, devido ao seu efeito antianabólico. A minociclina, em particular, tem acentuada toxicidade vestibular, em virtude de sua elevada concentração na linfa. Entre os efeitos tóxicos das tetraciclinas no enfermo com insuficiência renal, são relatados azotemia, hiperfosfatemia, perda de peso, vômitos, hipovolemia e acidose. Dessa maneira, as tetraciclinas são contraindicadas nesses pacientes, sendo tolerado o emprego da doxiciclina em situações de indicação precisa. A hemodiálise pode retirar 20% a 30% das tetraciclinas clássicas. Já a diálise peritoneal não remove essas drogas do sangue. Em relação à doxiciclina e à minociclina, a diálise peritoneal e a hemodiálise exercem efeito insignificante em seus níveis séricos.

Interações Medicamentosas

As tetraciclinas têm elevada afinidade por cátions bivalentes e trivalentes, ligando-se e sofrendo quelação com alumínio, cálcio, magnésio e ferro, em medicamentos e nos alimentos. Por isso, sofrem interferência em sua absorção por via oral ao serem administradas junto a alimentos em geral, leite e medicamentos antiácidos e com sais de ferro, sendo eliminados como quelatos inativos nas fezes. Também o bicarbonato de sódio pode dificultar a absorção oral das tetraciclinas por mecanismo não bem conhecido, mas, provavelmente, relacionado à elevação do pH do suco gástrico. Os sais de bismuto também diminuem a absorção das tetraciclinas, bem como o caolim, a pectina e a cimetidina. Também o sucralfato, por ligar-se a esses antibióticos, reduz a absorção das tetraciclinas. A doxiciclina e a minociclina não sofrem interferência na absorção pelos alimentos, mas sua absorção é diminuída por sais de ferro.

O uso concomitante de medicamentos antiepilépticos, como a difenilidantoína, barbitúricos e carbamazepina, acelera a inativação da doxiciclina, que tem reduzida em 50% sua meia-vida. A clorpropamida aumenta a hepatotoxicidade das tetraciclinas. O mesmo ocorre com a fenitoína, a fenilbutazona e derivados. Esses antibióticos podem potencializar o efeito dos anticoagulantes orais; por esse motivo é indicado acompanhar com mais atenção os parâmetros de coagulação do paciente. Também o efeito dos antidiabéticos orais é potencializado pelas tetraciclinas, sendo necessária maior vigilância pelo risco de hipoglicemia e, ao se usar fenformina ou outros derivados biguanidas, de acidose lática.

A administração de diuréticos com as tetraciclinas acentua a elevação do nitrogênio ureico do sangue, talvez por potencializar o efeito antianabólico das tetraciclinas. Dessa forma, em pacientes com insuficiência renal, as tetraciclinas em associação com diuréticos têm agravados seus efeitos tóxicos. Também o metoxiflurano (Pentrane) tem potencializado o efeito nefrotóxico associado com o emprego de tetraciclinas, não sendo recomendado o uso deste antibiótico em indivíduos que receberem este anestésico.

As tetraciclinas podem interferir com o efeito de drogas anticoncepcionais, resultando em gravidez não desejada. Provavelmente, isso se deve por agirem nas bactérias intestinais que hidrolisam os conjugados esteroides contraceptivos administrados por via oral, resultando numa menor concentração circulante dos esteroides.

Indicações Clínicas e Doses

As tetraciclinas são medicamentos indicados, principalmente, na terapêutica de riquetsioses, cancroide, linfogranuloma venéreo, uretrites não gonocócicas, psitacose, tracoma, cólera, pneumonia atípica por micoplasma e clamídia, febres recorrentes, tularemia, febre por mordedura de rato e peste. As infecções uretrais e prostáticas por clamídias e micoplasmas têm, nas tetraciclinas, o medicamento de escolha para o tratamento. Nos pacientes com brucelose, a terapêutica de eleição é a associação da doxiciclina com a rifampicina.

As infecções por estreptococo beta-hemolítico, pneumococo e estafilococo podem ser tratadas com essas drogas, embora não sejam o medicamento de primeira escolha. Não é raro o encontro de estreptococos e pneumococos resistentes a elas. O *C. tetani* é sensível às tetraciclinas, as quais podem ser utilizadas na profilaxia e terapêutica do tétano. As infecções por bacilos gram-negativos poderão ser tratadas pelas tetraciclinas, na dependência da sensibilidade demonstrada pelo germe ao antibiograma. As sepses por *Bacteroides* e a actinomicose, em geral, respondem às drogas em estudo. Esses antibióticos podem ser usados, também, no tratamento da sífilis, como substitutos das penicilinas. Embora ativas contra as legionelas, os macrolídeos são preferíveis às tetraciclinas nas legioneloses. A minociclina pode ser uma das opções para a profilaxia medicamentosa da meningite meningocócica. A doxiciclina constitui uma opção à penicilina G para o tratamento da doença de Lyme com comprometimento neurológico, pois suas concentrações no liquor são ativas contra a *Borrelia burgdorferi*.

As tetraciclinas são as drogas de primeira escolha para o tratamento das riquetsioses em suas diferentes manifestações clínicas. O cloranfenicol é a outra droga alternativa. Os macrolídeos não oferecem a segurança da eficácia na febre maculosa. Nesta riquetsiose, o uso de uma tetraciclina é a medicação principal, devendo ser utilizada à menor suspeita de se tratar dessa infecção. As tetraciclinas devem, inclusive, ser utilizadas no tratamento de crianças, preferindo-se a doxiciclina, por ser menos tóxica e mais bem tolerada.

Na bartolenose, as tetraciclinas são drogas de segunda escolha, preferindo-se o cloranfenicol. A minociclina, em trabalhos experimentais, mostra-se ativa em associação com a claritromicina contra o *M. leprae*, sendo sugerida a possível utilização dessa associação uma vez por mês e mais a rifampicina, para o tratamento da hanseníase multibacilar.

As tetraciclinas, em geral, especialmente a doxiciclina e a minociclina, têm sido empregadas no tratamento da acne, considerando sua atividade contra o *Corynebacterium* (*Propionibacterium*) *acnes*, sua ação inibitória sobre a lipase produzida por este microrganismo e sua concentração na derme.

Esses antibióticos já foram utilizados nas infecções intestinais pela *Entamoeba histolytica*, mas seu uso nessas infecções está superado por novos medicamentos antiamebianos. As tetraciclinas são medicamentos coadjuvantes para o tratamento da malária pelo *P. falciparum* resistente à cloroquina e utilizadas em associação com o quinino.

As doses empregadas dependem do antibiótico escolhido. Por via oral, o cloridrato de tetraciclina e o fosfato complexo de tetraciclina são recomendados na dose de 20 a 40 mg/kg/dia (2 g/dia para adultos), fracionada de 6/6 horas. A doxiciclina é utilizada em adultos na dose de 200 mg, na primeira tomada e a seguir 100 mg duas vezes ao dia. Embora não se recomende tetraciclinas para crianças, na febre maculosa está indicada a administração da doxiciclina, na dose inicial de 4 mg/kg e a seguir a dose de 2,2 mg/kg a cada 12 horas para crianças com menos de 45 kg. Em crianças com peso maior, utiliza-se a dose de adulto. A minociclina é recomendada na dose inicial de 200 mg e depois 100 mg, de 12/12 horas, para adultos.

A duração da terapêutica é variável, de acordo com o quadro infeccioso. Assim, na brucelose, a doxiciclina é recomendada, em adultos, na dose de 100 mg, duas vezes ao dia, durante 45 dias, associada com rifampicina, na dose de 900 mg/dia, tomada em jejum, durante 45 dias. Alternativamente, se não for possível utilizar a rifampicina, administra-se a tetraciclina associada com estreptomicina, na dose diária de 1g, via IM, durante 14 dias Nas riquetsioses, a terapêutica é mantida por dois ou três dias após a defervescência, em geral durando sete a 10 dias. Na peste, as tetraciclinas (ou a estreptomicina ou o cloranfenicol) são utilizadas, habitualmente, por 10 dias. Também na febre recorrente causada por borrélias, a terapêutica com as tetraciclinas durante 10 dias é altamente eficaz. Já na doença de Lyme, causada pela *Borrelia burgdorferi*, a doxiciclina, durante 10 a 20 dias, constitui uma alternativa terapêutica à penicilina G em pacientes alérgicos a este antibiótico. Na cólera, o tratamento é realizado por cinco dias. Nas pneumonias causadas por clamídias, micoplasmas e legio-

nelas, as tetraciclinas são administradas por uma ou duas semanas. Nas uretrites, cervicites, salpingites e endometrites por micoplasma, ureaplasma ou clamídia, o tratamento com as tetraciclinas por sete a dez dias é, habitualmente, adequado. Entretanto, no linfogranuloma venéreo e na donovanose (granuloma inguinal), o tratamento deverá ser mantido pelo menos por 14 dias. No tracoma, as tetraciclinas são usadas sob a forma de pomadas oftálmicas associadas à administração de sulfonamidas por via oral. Em pacientes alérgicos às sulfas, a administração sistêmica das tetraciclinas constitui a alternativa terapêutica desta infecção, sendo utilizadas por cerca de três semanas. As tetraciclinas mostram-se eficazes no tratamento de longa duração (60 dias) da acne, preferindo-se o emprego da minociclina ou da doxiciclina, por sua melhor difusão nos folículos sebáceos. Na terapêutica da sífilis primária e secundária, em substituição à penicilina G, as tetraciclinas são mantidas por 20 dias. O emprego das tetraciclinas na terapêutica da malária pelo *P. falciparum* resistente é realizado em associação com o quinino, administrando-se este quimioterápico por dois ou três dias e o antibiótico por sete dias (ver Capítulo 26, sobre Drogas Antimaláricas). Por fim, a tetraciclina pode ser usada na profilaxia de algumas doenças infecciosas, a saber: na peste, em pessoas sob risco da infecção, em doses habituais durante sete dias; a minociclina durante dois dias é uma das opções na profilaxia da infecção meningocócica em contatos íntimos de pacientes com meningococcemias; e as tetraciclinas em geral, são recomendadas durante cinco dias na profilaxia do tétano em pacientes não imunizados que não receberam antitoxina por ocasião de um traumatismo.

Efeitos Adversos

As tetraciclinas provocam, com grande frequência, paraefeitos de natureza variada, fato que deve ser considerado pelo médico sempre que receitar um desses preparados.

Como os demais antibióticos, podem causar problemas alérgicos que estão na dependência do indivíduo. Manifestações de intolerância gastrintestinal são muito frequentes, surgindo em até 10% dos pacientes, especialmente náuseas e diarreia. Por via IM, provocam dor, eritema e enduração local, o que limita o seu uso por esta via, especialmente em tratamentos prolongados. As tetraciclinas, juntamente com o cloranfenicol, são os antibióticos mais frequentemente relacionados com superinfecções, especialmente do trato digestivo. As superinfecções intestinais ocorrem, em geral, após o quinto dia de tratamento, mas podem surgir já no segundo ou terceiro dia. Os agentes mais comuns são cândidas, o estafilococo resistente e o *C. difficile*.

As tetraciclinas apresentam efeitos tóxicos para o fígado, sistema hematopoiético e para o feto. A infiltração gorda do fígado, podendo levar ao óbito em coma hepático, é referida com maior frequência em gestantes que utilizaram doses acima de 2 g diários. A intoxicação hepática, com menor frequência, já foi referida em pacientes não gestantes. Com respeito, ainda, às gestantes, as tetraciclinas são contraindicadas, porque atravessam a placenta e fixam-se nos tecidos ósseos em formação do feto, podendo levar a má-formações ósseas e dentárias. As tetraciclinas são, formalmente, contraindicadas em gestantes. Devido à sua ligação com os dentes, provocando coloração acinzentada ou marrom ou sua má-formação, as tetraciclinas não devem ser utilizadas em crianças com menos de oito anos de idade. Casos raros de neutropenia e anemia têm sido relatados.

A administração de tetraciclinas degradadas, com prazo de utilização vencido, pode provocar efeitos tóxicos para o rim, manifestando-se por glicosúria, proteinúria, fosfatúria, acidose, hipopotassemia e fraqueza muscular, caracterizando-se a síndrome de Fanconi, reversível com a suspensão da droga. Além desse efeito renal, as tetraciclinas exercem um efeito antianabólico, provocando elevação da ureia sanguínea e aumento da excreção urinária de nitrogênio. Esse efeito está relacionado com sua ação na síntese proteica celular. Devido a esse efeito metabólico, as tetraciclinas são contraindicadas em pacientes com insuficiência renal. Como já referimos, o uso das tetraciclinas nesses enfermos provoca azotemia, hiperfosfatemia, anorexia, acidose, náusea, vômitos e hipovolemia. Se houver indicação absoluta para o uso de tetraciclinas no doente renal, deve-se

preferir a administração da doxiciclina, por não sofrer acúmulo nesses doentes. Alguns pacientes, recebendo esses antibióticos em doses altas, apresentam uma síndrome de diabetes insípido, provavelmente devida à inibição da ação do AMP-cíclico. Raramente, as tetraciclinas podem provocar uma erupção bolhosa das mãos (epidermólise bolhosa induzida por droga). Alguns pacientes desenvolvem fotossensibilidade a esses antimicrobianos.

A minociclina causa efeitos adversos com frequência (em até 90% dos pacientes), manifestados por tonteira, vertigem, náuseas, vômitos e ataxia, devido à intoxicação do sistema de equilíbrio (vestíbulo). Distúrbios visuais também já foram relatados. Os sintomas aparecem dentro das primeiras 72 horas de uso do medicamento e regridem com a sua suspensão.

Disponibilidade da Droga

Dos diversos tipos de tetraciclinas, são, atualmente, disponíveis no Brasil, para uso oral, somente o cloridrato e o fosfato de tetraciclina, a doxiciclina e a minociclina. Somente a doxiciclina consta da relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) e é disponível nos centros de atendimento governamental à saúde. É comercializada em apresentação de medicamento genérico (Cloridrato de Doxiciclina®) e na especialidade farmacêutica de referência Vibramicina® (Pfizer), em comprimidos e drágeas com 100 mg. A minociclina é comercializada em apresentação genérica (Cloridrato de Minociclina®) e na especialidade farmacêutica de referência Minomax® (Wyeth), em comprimidos com 100 mg. A tetraciclina, sob a forma de cloridrato e fosfato, é comercializada em vários medicamentos similares em apresentações orais. Existe uma apresentação genérica de associação de tetraciclina com anfotericina B em creme para uso vaginal.

GLICILCICLINAS

Modificações químicas realizadas na minociclina deram origem a novos antimicrobianos que se mostram ativos contra microrganismos resistentes às tetraciclinas e a outros antibióticos, denominados glicilciclinas. Essas substâncias mantêm o núcleo cíclico das tetraciclinas, sobre o qual foram ligados diferentes radicais, sendo as mais ativas as modificadas na posição 9 do anel. Diferentes derivados foram produzidos, conhecidos por siglas: DMG-MINO é a dimetilglicilamido-9-aminominociclina; GAR-936 é a butilglicilamido minociclina e outras.

As glicilciclinas mantêm o amplo espectro de ação das tetraciclinas, mas mostram potente atividade contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos resistentes por meio dos mecanismos de efluxo e de alteração ribossomal. A glicilciclina mais desenvolvida para uso clínico é a tigeciclina e seu uso clínico no tratamento de infecções intra-abdominais e infecções da pele e tecido celular subcutâneo foi aprovado pela FDA, órgão dos EUA que licencia medicamentos, em 2005.

Tigeciclina

A tigeciclina é a primeira glicilciclina lançada para uso clínico com aprovação da FDA. É um antibiótico de amplo espectro de ação, mostrando-se ativo contra bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas e gram-negativas. Em particular, apresenta atividade contra estafilococos resistentes à meticilina, enterococos resistentes a vancomicina e pneumococos resistentes à penicilina. É ativa contra enterobactérias (*E. coli, Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca, Proteus mirabilis, P. vulgaris*, *Morganella morganii, Enterobacter, Citrobacter*), incluindo as cepas produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL). Ademais, tem atividade contra *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*. Seu espectro de ação abrange o grupo do *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus, S. intermedius* e *S. constellatus*), o grupo do *Bacteroides fragilis* (*Bacteroides thetaiotaomicron, B. uniformis, B. vulgatus, B. fragilis*), *Clostridium perfringens* e *Peptostreptococcus*. A droga mantém a atividade das tetraciclinas contra os patógenos atípicos *Chlamydia, Mycoplasma* e *Ureaplasma*. Em que pese sua ação contra bacilos gram-negativos produtores de ESBL, a tigeciclina não tem atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*

e, dessa maneira, sua indicação para infecções hospitalares só é recomendada se for afastada a *P. aeruginosa* como etiologia.

A tigeciclina não é absorvida por via oral, sendo empregada por via intravenosa. A droga distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo elevada concentração no pulmão, colo, vesícula biliar, tecido subcutâneo, mas com pequena concentração em articulações e ossos. Liga-se às proteínas em 70%. Sua meia-vida é longa, de cerca de 44 horas. A tigeciclina é pouco metabolizada. Elimina-se em 90% como droga ativa, sendo 60% pela bile e fezes e 33% pela urina. Em pacientes com insuficiência renal, não são necessários ajustes na administração. A droga não é retirada por processos dialíticos. Entretanto, nos pacientes com insuficiência hepática modera a grave, a dose de manutenção deve ser reduzida à metade. A tigeciclina não inibe o citocromo P450 e, assim, não causa interações importantes com substâncias que são metabolizadas por este sistema enzimático.

A administração da tigeciclina no homem tem-se acompanhado de intolerabilidade, manifestada por náuseas (29%) e vômitos (19%). Outros efeitos adversos incluem tonteira, cefaleia, diarreia, insônia, tosse, erupções, elevação de transaminases e fosfatase alcalina, anemia, observados em menos de 5% dos enfermos tratados.

Considerando sua atividade contra estafilococos e estreptococos, bacilos gram-negativos entéricos e bactérias anaeróbias, a tigeciclina está indicada no tratamento de infecções da pele e do tecido celular subcutâneo (celulites estafilocócicas, feridas infectadas extensas, escaras) e em infecções intra-abdominais (abscessos intra-abdominais, apendicite, peritonite) comunitárias ou hospitalares, como monoterapia. Outras indicações não receberam ainda aprovação.

Trabalhos recentes revelam que o emprego da tigeciclina em infecções graves acompanha-se de elevado risco de falha terapêutica, inclusive com maior número de mortes, quando comparado com outros antimicrobianos. A FDA, dos EUA, não indica esse antibiótico para pneumonias hospitalares ou infecção em pé diabético e recomenda que seja utilizado somente se não houver outra alternativa terapêutica

A tigeciclina é administrada por via IV, na dose inicial de 100 mg, e, em seguida, 50 mg, de 12/12 horas, diluídos em solução salina ou glicosada, em gotejamento durante uma hora.

A tigeciclina é comercializada no Brasil com o nome Tygacil® (Wyeth), em frascos-ampolas com 50 mg.

BIBLIOGRAFIA

Tetraciclinas

1. Akers WA, Maibach HI. Relative safety of long-term administration of tetracycline in acne vulgaris. Cutis 1976;17:531-34.
2. Cantú JEP. Doxiciclina en el tratamiento de la uretritis gonocócica y no gonocócica en el hombre. Invest Med Int 1980;7:23-26.
3. Chopra I. Antibiotic resistance resulting from decreased drug accumulation. Br Med Bull 1984;40:11-17.
4. Cunha BA et al. Tetraciclinas. Clin Med America Norte janeiro 1982, p. 315.
5. Devine LF et al. The affect of minocycline on meningococcal nasopharyngeal carrier state. Am J Epidemiol 1971;93:337.
6. Buckingham SC. Rocky mountain spotted-fever: a review for the pediatrician. Pediatr Ann 2002; 31:163-68.
7. Del Fiori FS e col. A febre maculosa no Brasil. Rev Panamer Salud Publica 2010;27:461-66.
8. Doteval L. Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999;28:569-74.
9. Douglas AC. The deposition of tetracycline in human nails and teeth. Br J Dis Chest 1957;57:44.
10. Greene GR. Tetracycline and pregnancy. N Engl J Med 1976;295:512-13.
11. Guttler RB et al. Effect of rifampin and minocycline on meningococcal carrier rates. J Infect Dis 1971;124: 199-205.
12. Hughes J et al. Treatment of epidemic typhus. Trans R Soc Trop Med Hyg 1979;67:718-21.
13. Jacobson JA, Daniel B. Vestibular reactions associated with minocyclin. Antimicrob Agents Chemother. 1975;8:453.
14. Ji B et al. Bactericidal activities of single and multiple doses of various combinations of new antileprosy drugs and or rifampin against M leprae in mice. Int J Leprosy 1992;60:556-61.
15. Kline AH et al. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. JAMA 1964;188:178.
16. Levi GC et al. Tratamento da amebíase intestinal mediante emprego da doxiciclina. Hospital (Rio) 1969; 76:1319-23.
17. Mazumdar DNG et al. Minocycline, tetracycline and furazolidone in the treatment of cholera. Indian J Med Res 1977;66:917-21.
18. Murphy AA et al. The effect of tetracycline on levels of oral contraceptives. Amer J Obstet Gynec 1991;164:28-33.

19. Neu HC. A symposium on the tetracycline: a major appraisal – introduction. Bull N Y Acad Med 1978;54:141.
20. Neunoveu PJ et al. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. Br Med J 1970;4: 532-34.
21. Norby SR et al. (ed.). Doxycycline revisited. Scand J Infect Dis 1988;(Suppl 53) (coleção de trabalhos).
22. Olson CA, Riley Jr. HD. Complications of tetracycline therapy: J Pediatr 1966;68:783-91.
23. Ory EM. The tetracycline. Med Clin North Am 1970;54:1173-86.
24. Puri SK, Dutra GP. Antibiotics in the chemotherapy of malaria. Prog Drug Res 1982;26:167-205.
25. Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:2457-62.
26. Rolain JM et al. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1537-41.
27. Solera J et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline--streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2061-67.
28. Wallman IS. Hilton HB. Teeth pigmented by tetracycline. Lancet 1962;1:827-29.

Glicilciclinas

1. Babinchak T et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis 2005;41 (Suppl 5):S354-67.
1a. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. Disponível em: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm. Acesso em outubro 2013.
2. Gales AC et al. In vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline, tested against 1,326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. Braz J Infect Dis 2005;9:348-56.
3. Garrison MW et al. Tigecycline: an investigational glycylcycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. Clin Ther 2005; 27:12-22.
4. Jones CH, Petersen PJ. Tigecycline: A review of preclinical and clinical studies of the first-in-class glycylcycline antibiotic. Drugs Today (Barc) 2005;41: 637-59.
5. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections. Clin Infect Dis 2005;41 (Suppl 5):S303-14.
6. Oliva ME et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. BMC Infect Dis 2005;5:88-99.
7. Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: a novel glycylcycline. Drugs 2005;65:1317-36.
8. RX List. Tigecycline. In: http://www.rxlist.com/cgi/generic4/tygacil.htm. Acessado em 24/01/06.
9. Scheinfeld N. Tigecycline: a review of a new glycylcycline antibiotic. J Dermatolog Treat 2005;16207-12
10. Tally FT et al. Glycylcyclines: a new generation of tetracyclines. J Antimicrob Chemother 1995;35:449-52.
11. Wallace RJ Jr et al. Comparison of the in vitro activity of the glycylcycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3164-47.
12. Yahav D et al. Efficacy and safety of tygecicline: a systematic review. J Antimicr Chemother 2011;66:1963-71.

Drogas Antifólicas. Sulfonamidas, Sulfonas e Diaminopirimidinas

CAPÍTULO 21

A síntese dos ácidos nucleicos fundamenta-se numa sequência metabólica de derivados do ácido fólico, da qual participam diferentes enzimas redutases e sintetases que podem ser inibidas por quimioterápicos sulfamídicos e diaminopirimidínicos, como a trimetoprima e a pirimetamina (ver Capítulo 4). As sulfonamidas e as diaminopirimidinas bloqueiam, sequencialmente, a biossíntese de tetraidrofolatos (a forma ativa do ácido folínico) por inibirem sintetases, que transformam o ácido paraaminobenzoico em ácido fólico (as sulfas), e redutases, que reduzem o ácido fólico a ácido folínico (a pirimetamina e a trimetoprima). Não havendo a formação de tetraidrofolatos, fica comprometida a síntese de bases purínicas e pirimidínicas que iriam originar os ácidos nucleicos. Desta maneira, o uso associado de sulfonamidas e diaminopirimidinas tem ação sinérgica sobre microrganismos sensíveis a estas drogas. Por sua ação no metabolismo do ácido fólico e sua sequência, sulfas e diaminopirimidinas são chamadas drogas antifólicas e seu estudo pode ser realizado em conjunto.

DIAMINOPIRIMIDINAS. PIRIMETAMINA E TRIMETOPRIMA

A pirimidina é uma substância nitrogenada formada por uma cadeia fechada hexagonal contendo dois átomos de nitrogênio e constitui o núcleo do uracil, da timina e da citosina, bases pirimidínicas que participam na formação dos ácidos nucleicos. O conhecimento desta estrutura levou os cientistas a produzir substâncias análogas das pirimidinas naturais, capazes de interferir, por competição ou inibição enzimática, na síntese destes ácidos. Dentre os derivados pirimidínicos com atividade antibacteriana, antifúngica e antiprotozoária destacam-se as diaminopirimidinas, constituídas pela pirimetamina e pela trimetoprima.

As diaminopirimidinas interferem na síntese de ácidos nucleicos (ADN e ARN) porque são potentes inibidores da diidrofólico-redutase, enzima responsável pela conversão do ácido fólico (ou ácido diidrofólico) em ácido folínico (ou ácido tetraidrofólico). Desta ação resulta o bloqueio na síntese das purinas, serina e, principalmente, timina, substratos formadores dos ácidos nucleicos. Por extensão, havendo o bloqueio da síntese de ADN e ARN, fica, também, comprometida a síntese proteica e a normalidade dos ribossomos e de outras estruturas da célula.

O emprego das diaminopirimidinas na terapêutica antimicrobiana deve-se à sua maior afinidade para a diidrofólico-redutase de diferentes microrganismos e à pequena afinidade pela enzima correspondente de mamíferos. Dessa maneira, pequenas concentrações das drogas são ativas contra certos agentes infecciosos, causando efeito nocivo mínimo para as células humanas. Assim, a diidrofólico-redutase de bactérias é 50.000 a 100.000 vezes mais sensível à ação da trimetoprima do que a enzima de mamíferos; já o mesmo não ocorre em relação à pirimetamina, cuja afinidade por enzimas bacterianas é similar à apresentada por enzimas de mamíferos. Por tal motivo, a pirimetamina não é empregada nas infecções bacterianas, mas é na terapia de protozooses, porque a enzima destes parasitas é mais sensível à ação da droga.

Pirimetamina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A pirimetamina é um derivado pirimidínico sintetizado em 1950 por George H. Hitchings e Gertrude B. Elion, cientistas ingleses que receberam o Premio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1988 por suas descobertas sobre drogas que interferem na síntese de ácidos nucleicos. A pirimetamina foi uma importante substância utilizada no tratamento da malária no Brasil e em outros países, especialmente quando empregada junto com a sulfadoxina. Na atualidade, porém, a maioria das estirpes do *Plasmodium falciparum* isoladas no Brasil mostra-se resistente à pirimetamina isolada ou associada com sulfas. Sobre os plasmódios sensíveis, a pirimetamina tem ação sobre os esquizontes eritrocitários de todas as espécies, determinando a cura radical da infecção pelo *P. falciparum* sensível e a regressão do quadro febril causado pelos demais parasitas; esta ação, entretanto, é mais lenta que a da quinina ou da cloroquina. Age, também, nas formas parasitárias pré-eritrocitárias do *P. falciparum* sensível, impedindo, desta forma, a iniciação do parasitismo hemático. É, por isso, considerada um medicamento profilático causal, do mesmo modo que o proguanil. Não tem ação sobre gametócitos. É mais potente que o proguanil, como medicação profilática, e menos valiosa que a cloroquina, na terapêutica da crise malárica.

Além de sua atividade antipalúdica, a pirimetamina age contra os trofozoítas do *Toxoplasma gondii*, e, na atualidade, esta é sua principal indicação clínica. É indicada na toxoplasmose aguda grave, na toxoplasmose aguda ou reativada da gestante quando há comprometimento fetal, na toxoplasmose congênita e nas reativações de focos crônicos, associada a medicamentos sulfamídicos, com os quais estabelece sinergismo de ação. É, também, útil isoladamente ou associada aos sulfamídicos no tratamento das infecções por *Isospora belli* em pacientes com aids.

Farmacocinética e Metabolismo

A pirimetamina é absorvida por via oral de maneira lenta, mas completa. É uma droga organodepositária por ligar-se às proteínas circulantes (87%) e teciduais, prolongando sua vida média por 120 horas (35 a 175 horas). Sofre metabolização no organismo e um de seus metabólitos, a diidrotriazina, mantém a propriedade antimalárica. A pirimetamina é eliminada pela urina lentamente; é, também, excretada no leite materno em quantidade suficiente para exercer ação antimalárica na criança amamentada. Atravessa, parcialmente, a barreira hematoencefálica, proporcionando níveis, no líquido cefalorraquidiano, correspondentes a 13% a 27% da concentração sérica, o que é adequado para o tratamento da toxoplasmose meningoencefálica. Em pacientes com insuficiência renal, não é necessário realizar ajustes na administração da pirimetamina. A droga não é retirada por processos dialíticos.

Indicações Clínicas e Doses

A principal indicação da pirimetamina é no tratamento da toxoplasmose grave, isto é, a toxoplasmose aguda da gestante em que há infecção concomitante do feto, a toxoplasmose do paciente imunocomprometido, em particular a neurotoxoplasmose em pacientes com aids, a toxoplasmose congênita, a uveíte toxoplásmica, a toxoplasmose no paciente transplantado, e em casos esporádicos de toxoplasmose disseminada no recém-nascido e de pneumonite e miocardite pelo *Toxoplasma gondii*. Em todas essas indicações, no Brasil, a pirimetamina é administrada em associação com a sulfadiazina. As doses recomendadas e a duração dos tratamentos são discutidas no item sobre administração e doses da parte sobre sulfonamidas deste capítulo.

A pirimetamina pode, eventualmente, ser utilizada no tratamento da malária em associação com as sulfonamidas, principalmente a sulfadoxina. Como já referido, sua ação é mais lenta do que a da cloroquina ou da amodiaquina contra o *P. vivax*, e a droga não é mais eficaz no tratamento da malária pelo *P. falciparum*, devido à sua resistência. A dose recomendada é de 1 g da sulfa e 50 mg da pirimetamina, no primeiro dia (dois comprimidos), seguidos de 500 mg da sulfadoxina com 25 mg de pirimetamina por mais dois dias. Na profilaxia

causal, a pirimetamina é utilizada na dose de 50 mg, uma vez por semana, isoladamente, ou, de preferência, em associação com a sulfadoxina na dose de 1 g, também em administração semanal. Existe uma apresentação comercial associando 500 mg de sulfadoxina com 25 mg de pirimetamina no mesmo comprimido: Fansidar® (Roche).

A associação da dapsona em doses diárias de 100 mg com a pirimetamina na dose de 50 mg por semana mostra-se eficaz na prevenção da ocorrência primária da encefalite toxoplásmica e da pneumocistose em pacientes com aids com baixo número de CD4. O emprego da pirimetamina isoladamente não tem demonstrado eficácia adequada nessa profilaxia primária.

Nas infecções por *Isospora belli* em pacientes com aids que não podem receber a associação do sulfametoxazol com trimetoprima, a pirimetamina, isoladamente, na dose de 50 a 75 mg/dia, mostra resultados favoráveis em 15 a 30 dias. Recomenda-se, após a regressão do quadro clínico, manter o tratamento preventivo com a dose de 25 mg por dia. A roxitromicina é outra alternativa na isosporíase.

Todo paciente em uso da pirimetamina por tempo prolongado deve receber, concomitantemente, ácido folínico por via oral, na dose de 5 a 10 mg/dia, indicando-se a realização de exame hematológico, incluindo contagem de plaquetas, com certa regularidade, para a detecção de possível anemia ou depressão de medula óssea. Não se deve prescrever ácido fólico, pois este pode inibir a ação da pirimetamina sobre os parasitas.

Efeitos Adversos

Devido à sua ação no metabolismo do ácido folínico, a pirimetamina pode causar efeito tóxico que se manifesta principalmente por anemia megaloblástica. Este efeito adverso não é, geralmente, observado durante a terapêutica da malária, pela curta duração do tratamento. Entretanto, seu uso na terapêutica da toxoplasmose ou na profilaxia causal da malária, realizadas por tempo prolongado, pode acompanhar-se do efeito hematológico, principalmente em indivíduos com nutrição deficiente. Afora esse inconveniente, a pirimetamina é, em geral, bem tolerada, registrando-se eventuais queixas de náuseas e desconforto abdominal.

A pirimetamina tem sabor adocicado, podendo haver o risco de ser ingerida por crianças em doses tóxicas e causar alterações da hematopoiese, convulsões e morte. Em animais de laboratório, é teratogênica, causando má-formações do tipo fenda palatina, focomelia, sindactilia e outras. Não se conhece ação teratogênica da droga em seres humanos. Apesar de já ter sido largamente usada em gestantes na profilaxia da malária, sua administração deve ser evitada no primeiro trimestre da gestação, devido à sua potencialidade lesiva.

Disponibilidade da Droga

A pirimetamina consta da RENAME e é disponível nos centros governamentais de atenção à saúde. É comercializada isoladamente na especialidade farmacêutica Daraprim® (Farmoquímica), em comprimidos com 25 mg. É, também, disponível na especialidade farmacêutica Fansidar® (Roche), em associação com a sulfadoxina em comprimidos e ampolas contendo 500 mg da sulfa e 25 mg da pirimetamina.

Trimetoprima

Caracteres Gerais. Mecanismo de Ação. Farmacocinética

A trimetoprima é um derivado da pirimidina, sintetizado em 1956 por Hitchings e col., os mesmos cientistas que obtiveram a pirimetamina. Embora isoladamente possa exercer ação antimicrobiana, sua efetividade é diminuída pela acumulação de diidrofolatos que continuam a ser formados pela célula parasitária a partir do ácido paraaminobenzoico. Dessa forma, a associação com uma droga que impeça a formação dos diidrofolatos deve potencializar sua ação antiparasitária. Este é, exatamente, o fundamento da associação da trimetoprima com derivados sulfonamídicos, os quais bloqueiam a síntese do ácido fólico. Como resultado da associação, surge uma atividade altamente sinérgica contra os microrganismos sensíveis e com baixa toxici-

dade para o homem. A associação das sulfas com a trimetoprima pode exercer uma ação bactericida, dependendo da sensibilidade do microrganismo, da concentração das drogas e da composição do meio. O mecanismo de ação bactericida está relacionado à inibição da síntese da timina e a um outro mecanismo de ação, provavelmente a formação defeituosa da parede celular devido à inibição da síntese de fosfatídeos que dela participam.

Além da ação sinérgica com as sulfas, a trimetoprima apresenta sinergismo, também, com as polimixinas e a rifampicina. Em relação às primeiras, o sinergismo se explica pela alteração da parede celular determinada pela trimetoprima, facilitando a penetração do antibiótico até a membrana celular, seu local de ação. A ação sinérgica com a rifampicina deve-se ao fato de os dois antimicrobianos atuarem em locais diferentes da mesma via metabólica, visto que a rifampicina inibe a ARN-polimerase e, assim, bloqueia a síntese de ácidos nucleicos.

Diversas sulfas foram experimentadas na associação com a trimetoprima, todas funcionando adequadamente. Entretanto, considerando a curva da concentração sanguínea e de eliminação da trimetoprima, foram selecionadas sulfas com farmacocinética semelhante, especialmente o sulfametoxazol. A associação desta sulfa com a trimetoprima recebeu o nome cotrimoxazol.

A trimetoprima é bem absorvida por via oral, sem haver interferência dos alimentos. Atinge concentração sanguínea em uma a duas horas e tem meia-vida sérica de nove a 13 horas, a mesma do sulfametoxazol. As duas drogas difundem-se pelos líquidos e tecidos orgânicos e, por sua lipofilia, concentram-se na próstata, no fígado, no escarro. A ligação proteica da trimetoprima é de 45% e a do sulfametoxazol de 66%. As duas substâncias penetram através da barreira hematoencefálica, dando concentrações terapêuticas no liquor correspondentes a 25% a 40% da presente no plasma. A trimetoprima é metabolizada parcialmente, eliminando-se pela urina em 60% a 80% como droga ativa, por secreção tubular. Os metabólitos da trimetoprima mantêm a atividade antimicrobiana. Pequena quantidade da droga é eliminada pela bile. Em pacientes com insuficiência renal, é necessário realizar ajustes na administração do cotrimoxazol. A trimetoprima e o sulfametoxazol são retirados por hemodiálise e diálise peritoneal (ver Tabela 8.4 do Capítulo 8).

Indicações Clínicas e Doses

A trimetoprima associada às sulfas é utilizada no tratamento de infecções bacterianas, protozooses e micoses e nas infestações por piolhos. Lembre-se que esta associação constitui uma alternativa terapêutica para infecções estafilocócicas em pacientes alérgicos às penicilinas e cefalosporinas e para os casos de infecção pelo estafilococo meticilinarresistente (MRSA). Sobretudo na atualidade, quando, em vários países, inclusive no Brasil, estafilococos do tipo MRSA vêm sendo isolados em infecções adquiridas na comunidade (Ca-MRSA), o cotrimoxazol (associação de sulfametoxazol com trimetoprima) situa-se como importante opção terapêutica. Assim, é indicado em celulites, furunculose e abscessos causados por esse microrganismo, e pode também ser indicado nas meningoencefalites por esses estafilococos, devido à passagem irregular da vancomicina pela barreira hematoencefálica.

Associada à rifampicina, a trimetoprima pode ser útil na terapêutica de infecções pela *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum*.

O cotrimoxazol constitui a terapêutica de eleição para as infecções pelo *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). A associação é, também, eficaz nas infecções pela *Isospora belli* em pacientes com aids, mas é pouco ativa nas infecções por *Cryptosporidium*, nesses doentes. A associação apresenta resultados favoráveis no tratamento da malária pelo *Plasmodium falciparum*, quando não há resistência. Infelizmente, no Brasil, é elevada a resistência deste plasmódio aos derivados sulfamídicos e pirimidínicos. O cotrimoxazol é um dos principais medicamentos para a paracoccidioidomicose em sua forma crônica, mostrando atividade em casos resistentes à terapêutica sulfamídica isolada.

O cotrimoxazol tem alta eficácia no tratamento da pediculose da cabeça ao ser administrado por via oral, supondo-se que o *Pediculus humanus* seja atingido pelas drogas ao ingerir o sangue do hospedeiro.

Além de sua ação específica na terapêutica da infecção pelo *P. jiroveci*, o cotrimoxazol constitui um dos medicamentos de eleição para a profilaxia primária e secundária desta infecção em pacientes com aids ou em transplantados de órgãos ou em crianças com leucemia. Da mesma maneira, a associação é indicada para a terapêutica supressiva (profilática) da toxoplasmose em pacientes com aids.

Essas indicações clínicas, bem como doses e esquemas terapêuticos, da associação sulfametoxazol + trimetoprima, são detalhadas, a seguir, na parte sobre sulfonamidas.

Na parte referente às sulfonas, deste capítulo, também são mencionadas as doses da associação da trimetoprima com as sulfonas (DDS) para a terapêutica e a profilaxia da pneumocistose.

Efeitos Adversos. Disponibilidade da Droga

A trimetoprima é um medicamento bem tolerado por vias oral e parenteral, raramente causando efeitos colaterais de gravidade. Eventualmente, pode causar anemia, neutropenia, agranulocitose e plaquetopenia. Nos tratamentos prolongados ou utilizando doses elevadas, os pacientes devem receber ácido folínico, conforme referido para a pirimetamina. Em doses elevadas, como as utilizadas na terapêutica da pneumocistose, pode causar hiperpotassemia, por mecanismo referido na parte das sulfonamidas. Em animais de experimentação, pode causar teratogênese, mas não é descrita esta ação em seres humanos. Não obstante, o uso da trimetoprima associada com sulfametoxazol (cotrimoxazol), na gravidez, só deve ser indicado em situações de elevado benefício, como o tratamento da toxoplasmose e da pneumocistose na gestante.

A trimetoprima não é comercializada isoladamente no Brasil, somente em associação com o sulfametoxazol e a sulfadiazina. As apresentações dessa associação serão exibidas a seguir, na discussão sobre as sulfonamidas.

Iclaprim

Iclaprim é um novo inibidor de hidrofolatos, sintético, com ação seletiva na hidrofolato redutase de *Staphylococcus aureus* que se mostram resistentes à oxacilina, à trimetoprima e à vancomicina. Tem atividade também contra pneumococos sensíveis e resistentes à penicilina, à eritromicina e ao cotrimoxazol, bem como contra *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Neisseria* e *Acinetobacter*. Não tem ação sobre *Pseudomonas aeruginosa*. É administrado por via intravenosa e via oral, com boa distribuição orgânica. Tem atividade bactericida e exerce ação sinérgica com sulfametoxazol.

Os estudos clínicos realizados com o iclaprim mostram índice de cura elevado em infecções da pele e tecido celular subcutâneo causadas por estafilococos sensíveis e resistentes à oxacilina. A tolerabilidade do medicamento é boa, com queixas de intolerância digestiva ocorrendo em cerca de 7% dos pacientes, sem maior gravidade. O medicamento vem sendo ensaiado no tratamento da pneumonia hospitalar e de pneumonias associadas com ventilação. É administrado na dose de 0,8 mg/kg a cada 12 horas, por via IV e por via oral.

O iclaprim é produzido pela Companhia Farmacêutica Arpida, da Suíça, e foi submetida a licenciamento nos EUA e Canadá. Seu lançamento significará uma nova opção para o tratamento de infecções graves por estafilococos resistentes à oxacilina e, também, à vancomicina.

SULFONAMIDAS, SULFONAS E OUTROS DERIVADOS SULFÚRICOS

A utilização do enxofre e seus derivados na terapêutica é tão antiga quanto a história da medicina, relatando-se o seu uso desde a Antiguidade, como purificador do ar e da água, como expulsor de maus espíritos e como antisséptico intestinal, estimulante da pele e articulações e parasiticida externo. Com o desenvolvimento da química, farmacologia e medicina e a introdução dos produtos sintéticos, foram obtidos inúmeros derivados do enxofre com propriedades terapêuticas as mais

diversas, desde substâncias hipoglicemiantes até os tiocompostos com ação quimioterápica. O estudo destes últimos compreende três grandes grupos de substâncias, a saber: as sulfonamidas, as sulfonas e os outros derivados sulfurados.

Sulfonamidas

Caracteres Gerais. Classificação e Mecanismo de Ação

As sulfonamidas constituem a primeira classe de substâncias com atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas introduzida na terapêutica humana. O uso destes quimioterápicos se inicia em 1932, quando Gerhard Domagk verificou a ação antimicrobiana da sulfamidocrisoidina em infecções estreptocócicas de camundongos e utilizou este fármaco, com sucesso, no tratamento de uma infecção estreptocócica em sua própria filha. Em que pese a descoberta do primeiro antibiótico, a penicilina G, por Fleming, quatro anos antes, a penicilina só se tornou uma realidade na terapêutica médica em 1941, quando as sulfonamidas já se encontravam em uso clínico em todo o planeta, desde 1935. O ano de 2005 marcou, portanto, o 70º aniversário do emprego das sulfonamidas na prática médica.

Todas as sulfonamidas com atividade antimicrobiana apresentam a mesma estrutura básica derivada da sulfanilamida. A introdução de diversos radicais nesta substância permitiu a obtenção de inúmeros derivados sulfonamídicos, conhecidos também por sulfamidas ou simplesmente sulfas, dos quais são utilizados, atualmente, no Brasil a sulfadiazina, o sulfametoxazol e a sulfadoxina.

Todas as sulfas apresentam espectro e mecanismo de ação semelhante, agindo sobre microrganismos bacterianos, fungos e protozoários. Ao início de seu emprego na clínica, as sulfas mostravam atividade sobre ampla gama de bactérias gram-positivas e gram-negativas, incluindo estreptococos, estafilococos, neissérias, hemófilos, brucelas, vibriões, pasteurelas, salmonelas, shigelas e outras enterobactérias, actinomicetos, clamídias. Com o passar do tempo, este espectro de ação sofreu grande influência da resistência bacteriana adquirida, de tal modo que, na atualidade, muitas bactérias não mais respondem à terapia sulfamídica, como ocorre, frequentemente, com o *Staphylococcus aureus*, a *Neisseria meningitidis* e a *Salmonella typhi*. A resistência às sulfas é observada em praticamente todos os agentes bacterianos e é variável de país para país, de cidade para cidade, bem como de acordo com a origem urbana ou rural do germe infectante e a característica intra- ou extra-hospitalar da infecção.

Um notável avanço ocorrido na terapêutica sulfamídica foi a constatação de que a associação de derivados pirimidínicos, a saber a pirimetamina e a trimetoprima, com as sulfas, exercia um efeito sinérgico contra determinados patógenos, aumentando a potência de ambos os fármacos contra o microrganismo considerado. Além disso, no campo das doenças bacterianas, verificou-se que a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima era capaz de agir contra microrganismos resistentes aos componentes isoladamente. Por tais motivos, na atualidade, esta associação substituiu, com vantagem, o emprego das sulfamidas isoladas nas infecções bacterianas.

Em relação aos agentes infecciosos não bacterianos, as sulfas revelam ação terapêutica contra o *Paracoccidioides brasiliensis, Toxoplasma gondii, Isospora belli, Nocardia* e *Pneumocystis jiroveci*. Também aqui, a ação das sulfas é especialmente notável quando associadas à pirimetamina ou à trimetoprima. Os plasmódios da malária humana já se mostraram sensíveis às sulfas, e a associação da sulfadoxina com pirimetamina já foi utilizada no Brasil no tratamento da malária por *P. falciparum*. Na atualidade, este plasmódio não mais responde a esta terapêutica no país.

As sulfonamidas são drogas essencialmente bacteriostáticas, e sua ação é potencializada pela trimetoprima. Sobre bactérias muito sensíveis, as sulfonamidas associadas com a trimetoprima podem exercer uma ação bactericida. O mecanismo de ação desta associação de antimicrobianos foi apresentado no Capítulo 4 e, fundamentalmente, está relacionado com a inibição da síntese de ácidos nucleicos e de proteínas.

Em consequência da ação sobre a síntese do ADN, as bactérias deixam de se reproduzir,

e o bloqueio da síntese do ARN causa a inibição da formação de proteínas, a qual é dependente dos ARN-mensageiros, ARN-de transporte e ARN-ribossômicos. Como resultado dessas ações, o efeito das sulfas e da trimetoprima é, primariamente, bacteriostático. Entretanto, diversas observações *in vitro* demonstram ação bactericida destas substâncias, especialmente quando associadas. A natureza desta ação não está ainda definitivamente determinada, mas, provavelmente, está relacionada à inibição da síntese de timina, elemento essencial à formação do ADN cromossômico.

Farmacologia

As sulfonamidas de interesse clínico são absorvidas por via oral e excretadas por via renal, geralmente por filtração glomerular. São eliminadas parcialmente pela bile, sofrendo reabsorção intestinal. Difundem-se por todos os tecidos e líquidos orgânicos, mas sua concentração liquórica e nos humores aquoso e vítreo é variável com o tipo de sulfa. Atravessam a placenta, dando concentração terapêutica no feto e no líquido amniótico. Devido à sua potencialidade tóxica para o feto, seu uso durante a gravidez, especialmente no início e no final da gestação, deve ser reservado para situações definidas de grande benefício. Pequena quantidade destas substâncias é encontrada no leite materno.

Dentre os inúmeros derivados sulfonamídicos sintetizados, os de maior interesse clínico apresentam as seguintes características:

Sulfadiazina – é uma sulfapirimidina, derivado sulfamídico de rápida absorção pelo trato gastrintestinal e rápida eliminação por via renal. Sua absorção é facilitada em pH alcalino, e é quase completa quando administrada junto a substâncias alcalinas, como o bicarbonato de sódio. Distribui-se em todos os líquidos e tecidos orgânicos, inclusive no humor aquoso, lágrima e líquido cefalorraquidiano. Neste local atinge níveis correspondentes a 70% dos existentes no sangue. Como os demais derivados sulfamídicos, atravessa a barreira placentária dando concentração no feto e no líquido amniótico. Atravessa as membranas celulares, exercendo ação intracelular. Sua metabolização para a forma acetilada, inativa, é pequena, inferior a 20%. A droga é eliminada pelo rim, principalmente por filtração glomerular, diminuindo sua concentração sérica em seis horas; mas, a sulfadiazina pode permanecer em circulação, em níveis baixos, por três dias, devido a sofrer reabsorção nos túbulos renais. A alcalinização da urina favorece a eliminação da sulfadiazina livre e acetilada, por diminuir a reabsorção renal. A droga é eliminada parcialmente pela bile.

A sulfadiazina, juntamente com as demais sulfapirimidinas (sulfamerazina, sulfametazina) e a sulfapirazina são as sulfas mais ativas contra o *Toxoplasma gondii*. A associação sulfadiazina e pirimetamina constitui a terapêutica mais utilizada na maioria dos países, inclusive no Brasil, para o tratamento das formas agudas graves da toxoplasmose, da encefalite toxoplásmica em pacientes com aids, da toxoplasmose congênita, da uveíte toxoplásmica e da toxoplasmose aguda da gestante quando o feto está infectado. É também indicada na terapêutica de manutenção de pacientes com aids para evitar a recaída da toxoplasmose cerebral, agindo também na prevenção da pneumonia por *P. jiroveci* nestes pacientes.

A sulfadiazina pode ser utilizada em associação com a trimetoprima para o tratamento de infecções urinárias e em otites e sinusites, em esquemas de uma ou duas tomadas diárias, referindo-se bons resultados terapêuticos. Esta associação é chamada cotrimazina e no Brasil existe uma especialidade farmacêutica com esta formulação.

Sulfametoxazol – é uma sulfa de ação intermediária, com rápida absorção oral e excreção renal prolongada. Atinge níveis séricos em duas horas, os quais são mantidos por 12 horas. Difunde-se, adequadamente, por todo o organismo, alcançando níveis terapêuticos na bile e no liquor. É metabolizado no organismo, eliminando-se por via renal somente em 20%, sob a forma ativa. Já foi comercializado em nosso país isoladamente, mas sua produção foi suspensa. É a sulfonamida mais utilizada em associação com a trimetoprima para o tratamento de infecções por germes sensíveis. A associação das drogas é chamada cotrimoxazol e contém a proporção de uma parte de trimetoprima para cinco partes da

sulfa. Habitualmente os comprimidos contêm 80 mg de trimetoprima e 400 mg de sulfametoxazol, havendo apresentações que contêm o dobro destas doses (chamadas apresentações reforçadas). O cotrimoxazol, na proporção 1:5, produz um efeito sinérgico, de tal modo que microrganismos pouco sensíveis a uma delas frequentemente se mostram bastante sensíveis às duas drogas associadas.

O sulfametoxazol e a trimetoprima têm perfil farmacocinético semelhante, o que assegura a atividade sinérgica da associação contra os microrganismos sensíveis. A meia-vida sérica das drogas é de cerca de 12 horas. Ambas são eliminadas por via renal, por filtração glomerular, e a maior parte do sulfametoxazol é eliminada sob a forma de metabólito inativo. Tanto o sulfametoxazol como a trimetoprima atingem concentração no liquor, alcançando níveis correspondentes a 20% a 60% da concentração sanguínea, para o primeiro, e 15% a 50%, para o segundo, variando o nível conforme a dose usada, o tempo de administração e o método de dosagem.

O cotrimoxazol é, na atualidade, utilizado em diversos quadros infecciosos, especialmente nas infecções urinárias e prostatites, por sua ação sobre a *Escherichia coli* e elevada concentração nas vias urinárias e próstata. Também é indicado nas infecções brônquicas agudas e agudizadas, por sua atividade sobre *Haemophilus influenzae* e pneumococos, e como droga alternativa para o tratamento da febre tifoide. Contudo, nessas infecções encontra-se, cada vez mais frequentemente, a falha terapêutica do cotrimoxazol, devido à resistência dos microrganismos causadores. Na dependência da sensibilidade da cepa causadora, o cotrimoxazol pode ser eficaz em meningites causadas por meningococo, pneumococo, enterobactérias, estafilococos, hemófilos, brucela e listéria. Não é, porém, antimicrobiano de escolha nessas situações clínicas. Por outro lado, o cotrimoxazol é o medicamento de escolha para o tratamento e profilaxia das infecções pelo *Pneumocystis jiroveci* e para a profilaxia primária da toxoplasmose cerebral em pacientes com aids.

O cotrimoxazol e a tigeciclina são as drogas mais eficazes para o tratamento de infecções causadas por *Stenotrophomonas maltophilia.* Em pacientes com quadros de maior gravidade (sepse, endocardite, meningite) ou que apresentem risco de evoluir gravemente (imunocomprometidos), os dois medicamentos estão indicados simultaneamente, considerando a possibilidade de resistência a um dos componentes e a atividade somente bacteriostática do cotrimoxazol contra esse microrganismo. Nas infecções por *Burkholderia cepacia*, a resistência deste patógeno é elevada, e o cotrimoxazol perdeu grande parte de sua atividade. É mais usual nas infecções por esse agente a associação de meropeném ou imipeném com aminoglicosídeos.

Sulfadoxina – é uma sulfa de ação ultraprolongada, capaz de manter níveis terapêuticos no organismo durante sete dias. É absorvida por via oral e pode ser administrada por via IV. Distribui-se pelos tecidos e líquidos orgânicos, sofrendo metabolização mínima, circulando sob forma livre cerca de 92% da dose absorvida. Sua lenta eliminação renal é responsável por sua circulação prolongada. A droga é útil em tratamentos de longa duração, como no tracoma e na paracoccidioidomicose, ou quando se deseja ação de depósito. Já foi comercializada isoladamente no Brasil com o nome Fanasulf® (Roche), mas sua produção isolada foi suspensa. É, ainda, disponível em associação com a pirimetamina, no tratamento da toxoplasmose, especialmente no tratamento de manutenção para evitar recaídas da encefalite toxoplásmica em pacientes com imunodeficiências. A associação já se mostrou, também, eficaz no tratamento da toxoplasmose congênita, mantida por um ano. Não é mais recomendada no tratamento da malária pelo *Plasmodium falciparum*, considerando a resistência deste plasmódio a esta droga.

Sulfadiazina argêntica* ou *sulfadiazina de prata – é uma substância apresentada sob a forma de creme, para uso tópico no tratamento de infecções em pacientes queimados e em feridas infectadas, bem como em infecções ginecológicas vaginais. A droga tem ação sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, inclusive sobre a *Pseudomonas aeruginosa*, e a *Candida albicans*. Tem efeito bactericida devido ao íon prata que é liberado localmente por ação de enzimas bacterianas e tissulares.

A prata age sobre radicais sulfidrilas e aminas da célula microbiana, causando a precipitação de proteínas, e lesa a parede e a membrana citoplasmática, causando a morte celular. Este efeito não é observado nos tecidos, porque a prata é muito pouco absorvida. É bem tolerada em aplicação tópica, não causando efeitos tóxicos.

Sulfasalazina* ou *azulfidina – é uma sulfonamida que, após administração oral, desdobra-se em sulfapiridina e um derivado salicílico, o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). A sulfapiridina tem função de transporte do 5-ASA, que é o componente ativo, com ação anti-inflamatória tópica no intestino decorrente da inibição local de prostaglandinas. Por outro lado, a sulfapiridina é absorvida no colo, podendo causar efeitos adversos. A sulfasalazina tem sido empregada com bons resultados no tratamento da colite ulcerativa e na doença de Crohn.

Uso Clínico

Na atualidade, o emprego de derivados sulfamídicos isolados como droga de primeira escolha para a terapêutica de infecções é limitado a poucas indicações, ainda que possam ser usados, eventualmente, como medicamentos alternativos ao uso de antibióticos. Ao contrário, a associação sulfa + trimetoprima encontra aplicação em diversos processos infecciosos, comparando-se sua atividade aos antibióticos de largo espectro. A seguir, serão referidas várias entidades mórbidas nas quais as sulfas encontram indicação principal, seja isoladamente ou em associação com drogas pirimidínicas.

1) *Tracoma e conjuntivite de inclusão* – na infecção ocular pela *Chlamydia trachomatis* é indicado o uso tópico de tetraciclina ou eritromicina. Nos casos mais graves, prescreve-se o tratamento sistêmico com tetraciclinas ou macrolídeos. As sulfas podem ser uma alternativa para o tratamento sistêmico, menos usual na atualidade. Prefere-se a sulfadiazina e a sulfadoxina, por sua concentração no humor aquoso e na lágrima. As drogas devem ser empregadas por um prazo variável de três semanas a três meses.

2) *Cancroide ou cancro mole* – as sulfas não mais constituem drogas de primeira escolha para a infecção causada pelo *Haemophilus ducreyi*, preferindo-se a azitromicina, o tianfenicol e a ceftriaxona, em esquemas de dose única. O cotrimoxazol pode ser uma alternativa secundária, utilizado por um prazo de 10 a 14 dias.

3) *Linfogranuloma venéreo* – as sulfas, o tianfenicol e as tetraciclinas são, igualmente, eficazes nessa doença sexualmente transmissível. O cotrimoxazol e as tetraciclinas são utilizados por três semanas. Também aqui, a azitromicina é mais indicada, por ser utilizada em menos tempo.

4) *Donovanose* ou *granuloma inguinal* – a associação do sulfametoxazol com trimetoprima situa-se entre as drogas de escolha para o tratamento desta doença, junto com as tetraciclinas, o tianfenicol, a azitromicina e o ciprofloxacino. O tratamento sulfamídico deve ser mantido, no mínimo, por 21 dias.

5) *Peste* – a sulfadiazina, durante no mínimo 10 dias, é eficaz no tratamento da peste bubônica, mas não é recomendada para a peste pneumônica e septicêmica. A estreptomicina e as tetraciclinas constituem as drogas de escolha para a terapêutica dessa doença. Entretanto, as sulfas podem ser empregadas na profilaxia de contatos com casos pestosos, sendo recomendadas nesta situação por 10 dias.

6) *Brucelose* – o atual tratamento de escolha da brucelose é a associação de tetraciclinas (doxiciclina, principalmente) com a rifampicina. O cotrimoxazol é uma das opções, ao lado da estreptomicina. O tratamento deve ser mantido por duas a quatro semanas. Em gestantes e na criança, o cotrimoxazol constitui a terapêutica de escolha, recomendado durante seis semanas.

7) *Melioidose* – esta rara infecção causada pela *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *pseudomallei* pode ser tratada com carbapenemas, doxiciclina e amoxicilina com clavulanato. Contudo, o cotrimoxazol vem se evidenciando como de escolha principal associado com ceftazidima IV no tratamento da fase aguda, por 15 dias. Em seguida, mantém-se o tratamento com o cotrimoxazol associado com doxiciclina por no mínimo 60 dias.

8) *Nocardiose* e *actinomicose* – as sulfonamidas são as drogas de eleição para o tratamento de micetomas causados pela *Nocardia* e outros actinomicetos. A *Nocardia brasiliensis* é o agente mais frequente no Brasil e, para seu tratamento, utilizam-se tanto as sulfas isoladamente como em associação com a trimetoprima. O tratamento é prolongado, ultrapassando quatro meses. Bons resultados são referidos com a aplicação intralesional do cotrimoxazol em micetomas podálicos. Quanto à actinomicose causada pelo *Actinomyces israeli*, embora passível de tratamento pelas sulfas, a droga de escolha é a penicilina G.

9) *Infecções urinárias* – a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima foi, durante longo tempo, o fármaco de escolha para o tratamento de infecções urinárias baixas causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e outros bacilos gram-negativas. Presentemente, mostra frequente falha terapêutica, devido à difusa resistência de *E. coli* e outros microrganismos à sua ação. Dados da literatura médica no Brasil revelam resistência ao cotrimoxazol acima de 50% em *E. coli* isolada de pacientes com cistite comunitária. Eventualmente, devido à elevada concentração do sulfametoxazol e da trimetoprima nas vias urinárias baixas, a associação pode agir contra bactérias que mostram resistência *in vitro*, porque a concentração dos fármacos na bexiga ultrapassa o limiar de resistência. Mesmo assim, o cotrimoxazol, na atualidade, não é mais medicamento de segurança para o tratamento ou a profilaxia de infecções urinárias.

10) *Prostatites* – o cotrimoxazol constitui uma das drogas de escolha para o tratamento das infecções prostáticas, geralmente causadas por *Escherichia coli*, devido à sua alta concentração no tecido prostático. O norfloxacino é outra opção de primeira escolha. O tratamento deve ser mantido, pelo menos, por 30 dias.

11) *Uretrite gonocócica* e *uretrite não gonocócica* – o cotrimoxazol já foi considerado opção medicamentosas para a terapêutica de uretrites determinadas pelo gonococo e clamídias. Na atualidade, não tem mais essa indicação devido à resistência do gonococo e à existência de fármacos com melhor perfil terapêutico contra clamídias. O cotrimoxazol não é eficaz no tratamento da sífilis, nem da uretrite pelo *Ureaplasma urealyticum*.

12) *Infecções respiratórias* – as sulfonamidas já foram utilizadas largamente no tratamento de infecções estreptocócicas das vias aéreas superiores (amigdalites, faringites, sinusites, otites) e inferiores (pneumonias), estando, atualmente, superadas pela maior eficácia das penicilinas e outros antibióticos. Entretanto, as associações de sulfas com a trimetoprima constituem uma opção terapêutica efetiva, ainda que causando melhora clínica menos brilhante que as penicilinas. Essas associações estão mais bem indicadas no tratamento de infecções brônquicas por *Haemophilus influenzae* e pneumococo, sendo recomendadas nas bronquites bacterianas agudas e recorrentes e na profilaxia da exacerbação das bronquites crônicas.

13) *Infecções estafilocócicas* e *meningocócicas* – no passado, as sulfonamidas foram de grande utilidade no tratamento e profilaxia da meningite meningocócica, deixando de sê-lo em resultado da ampla disseminação do meningococo resistente. Quanto às infecções estafilocócicas, a terapêutica antibiótica logo superou o emprego das sulfas em termos de eficácia. Contudo, atualmente, verifica-se um crescente isolamento de estafilococos resistentes à ação das penicilinas, inclusive da oxacilina, e o cotrimoxazol pode demonstrar atividade antimicrobiana contra estes patógenos. Em tais situações, e na ausência de melhor escolha terapêutica, o cotrimoxazol pode tornar-se uma opção ao tratamento de estafilococcias, em particular nas infecções estafilocócicas causadas pelo Ca-MRSA (ver trimetoprima).

14) *Febre tifoide* – o cotrimoxazol tem atividade antimicrobiana contra a *Salmonella typhi*, e é droga opcional para o tratamento da febre tifoide.

15) *Infecções por* Salmonella *e* Shigella – as sulfonamidas isoladas têm pequena atividade contra estes microrganismos, nos dias de hoje. Por isso, o uso das sulfas não absorvíveis para o tratamento das disenterias bacilares e diarreias por estes agentes está superado. No entanto, o cotrimoxazol pode agir contra estes germes e, eventualmente, pode ser de utilidade na terapêutica de infecções intestinais por

Shigella, no tratamento de salmoneloses sistêmicas e na extinção do estado de portador intestinal de *Salmonella*.

16) *Cólera* – nesta infecção, o cotrimoxazol pode ser utilizado como droga alternativa às tetraciclinas, especialmente no tratamento de crianças.

17) *Endocardite bacteriana* – o cotrimoxazol é, geralmente, eficaz no tratamento da endocardite causada pela *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*, não sendo utilizado nas infecções cardíacas causadas por outros germes. Contudo, as sulfonamidas isoladas ou em associação com a trimetoprima podem constituir-se em opções para a profilaxia da endocardite pelo estreptococo viridescente.

18) *Infecção por* Stenotrophomonas maltophilia – o cotrimoxazol é a droga mais eficaz para o tratamento de infecções causadas por *Stenotrophomonas maltophilia*, juntamente com a tigeciclina e associação da ticarcilina com clavulanato. Em pacientes com quadros de maior gravidade (sepse, endocardite, meningite) ou que apresentem risco de evoluir gravemente (imunocomprometidos), os dois medicamentos estão indicados simultaneamente, devido à possibilidade de resistência desta bactéria a algum componente da associação.

19) *Profilaxia de infecções em pacientes neutropênicos* – a utilização do cotrimoxazol em pacientes neutropênicos (leucemia sob quimioterapia; aplasia medular) tem sido proposta com a finalidade de reduzir a microbiota aeróbia intestinal e, assim, evitar infecções sistêmicas por germes gram-negativos. Não existem, ainda, conclusões definitivas sobre esta conduta. Recentemente, Ward e col. publicaram os resultados de uma avaliação do cotrimoxazol profilático em pacientes com leucemia aguda em granulocitopenia, concluindo que a associação não é eficaz na prevenção de infecções nestes enfermos e que pode contribuir para a seleção de microrganismos resistentes.

20) *Outras infecções bacterianas* – a associação sulfametoxazol + trimetoprima tem sido ensaiada em colecistites, osteomielites, meningoencefalites bacterianas, sepses e outros quadros determinados por germes sensíveis à sua ação. Tais situações clínicas não constituem indicações formais para a escolha destas drogas, preferindo-se o uso dos antibióticos. Contudo, a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima pode ser uma alternativa para o tratamento de meningites por bacilos gram-negativos (*Enterobacter, Serratia, Acinetobacter, Burkholderia cepacia*) que se mostram resistentes ou pouco sensíveis às cefalosporinas da terceira geração. Ademais, o cotrimoxazol pode ser útil no tratamento de meningites estafilocócicas e por *Listeria monocytogenes*. A droga tem sido utilizada tanto em neonatos como em crianças maiores e adultos.

21) *Toxoplasmose* – as sulfas, isoladamente, são ativas contra as formas trofozoíticas do *Toxoplasma gondii*, observando-se, porém, que a potência antiparasitária não é homogênea entre os diversos derivados sulfamídicos. O que apresenta maior ação é o sulfatiazol, mas a droga não é utilizada, devido à concentração ativa aproximar-se da concentração tóxica. Dessa forma, as sulfonamidas mais ativas para o uso clínico são as sulfapirimidinas (sulfadiazina, sulfamerazina e sulfametazina), a sulfametoxipiridazina e a sulfapirazina. Destas, somente a sulfadiazina é disponível no Brasil. Além das sulfas, a pirimetamina é, também, eficaz; ao contrário, a trimetoprima, isoladamente, é pouco ativa contra esse parasita. Considerando-se estes fatos, o tratamento das formas graves da toxoplasmose é realizado no Brasil, preferentemente, com a associação da sulfadiazina com a pirimetamina. Nessa indicação, incluem-se a toxoplasmose generalizada grave, a uveíte e a pneumonite toxoplásmica, a encefalite toxoplásmica do paciente imunocomprometido, especialmente do enfermo com aids, a toxoplasmose aguda da gestante em que há infecção fetal e a toxoplasmose congênita. A duração do tratamento é variável com a forma clínica e o estado imunitário do paciente. Habitualmente, o tratamento é feito por 30 a 60 dias, mas pode ser prolongado por seis a 12 meses no paciente imunocomprometido, na toxoplasmose da gestante e na toxoplasmose congênita. Em pacientes com aids, é recomendável manter o tratamento supressivo (profilaxia secundária) com a sulfadiazina e a pirimetamina, pelo menos até que ocorra a melhora do estado imunitário do enfermo (CD4 acima de 200) sob terapia com drogas

antirretrovirais. Recomenda-se a administração conjunta de ácido folínico, para evitar os efeitos tóxicos decorrentes do uso prolongado das sulfas em associação com a pirimetamina.

Quanto à eficácia do cotrimoxazol, as pesquisas realizadas *in vitro* demonstraram marcado sinergismo da trimetoprima e do sulfametoxazol contra o *T. gondii* localizado no interior das células. Na atualidade, o valor terapêutico do cotrimoxazol já foi estabelecido na toxoplasmose humana, mas sua utilização na encefalite e outras formas graves de toxoplasmose só se justifica se a sulfadiazina e a pirimetamina não forem disponíveis. O cotrimoxazol pode ser empregado na forma ganglionar da toxoplasmose em pacientes imunocompetentes e se mostra eficaz na profilaxia primária da toxoplasmose em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana que apresentam baixos níveis de CD4.

22) *Infecção pelo* Pneumocystis jiroveci (P. carinii) – a pneumocistose é uma infecção encontrada usualmente em hospedeiros com comprometimento imunitário. O cotrimoxazol tem revelado maior eficácia (85% de cura nos episódios primários) no tratamento desta infecção do que a pentamidina (61,5% de cura), sem apresentar os efeitos tóxicos graves desta droga. Também a associação da sulfadiazina com a pirimetamina apresenta boa ação, mas é mais tóxica que o cotrimoxazol. Entretanto, em pacientes com aids que apresentam, concomitantemente, toxoplasmose e pneumocistose, a terapêutica deve ser realizada com a associação da sulfadiazina com a pirimetamina. E mais, pacientes com aids sob tratamento de manutenção supressiva com sulfadiazina e pirimetamina para a prevenção da toxoplasmose cerebral não necessitam receber outros medicamentos para a prevenção da pneumonia pelo *P. jiroveci*. O tratamento da pneumocistose é mantido por três semanas. Além da ação terapêutica, a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima é, também, indicada na profilaxia primária (isto é, prevenção de um episódio inicial de pneumocistose em pacientes com contagem de CD4 inferior a 200/ml) e secundária (isto é, prevenção de um episódio subsequente) da pneumonia pelo *P. jiroveci.* Para a prevenção secundária, o medicamento é recomendado até que ocorra a recuperação imunitária do enfermo com o uso de drogas antirretrovirais.

23) *Malária* – a ação antipalúdica das sulfonamidas é conhecida de longa data, mas sua valorização com esta finalidade ocorreu somente após a disseminação do *Plasmodium falciparum* resistente a outros antimaláricos. As sulfonamidas são esquizonticidas sanguíneos pouco potentes e de ação lenta quando usadas isoladamente. Quando em associação com a pirimetamina ou a trimetoprima, ocorre a potencialização de sua ação antiparasitária, de tal modo que suprimem a parasitemia em três ou quatro dias. Embora ativas contra os esquizontes sanguíneos das diferentes espécies de plasmódios da malária humana, as drogas são reservadas para o tratamento da infecção pelo *P. falciparum* resistente aos antimaláricos de síntese. Diversas sulfas podem ser utilizadas em associação com a pirimetamina ou a trimetoprima no tratamento e na profilaxia da malária humana. Na prática, porém, a associação mais empregada é a da sulfadoxina com a pirimetamina, por mostrar-se mais eficaz e de uso mais cômodo. O cotrimoxazol e outras associações sulfa-trimetoprima, mesmo sendo ativos, não são considerados de primeira escolha por sua ação mais lenta e pelo risco de induzirem resistência bacteriana com seu uso disseminado nas áreas endêmicas. A utilização terapêutica da sulfadoxina + pirimetamina é feita em dose única ou repetida durante três dias seguidos. Para a profilaxia supressiva em indivíduos que se dirigem para áreas onde existe a transmissão do *P. falciparum* resistente, a associação é empregada em dose única semanal. Infelizmente, nas regiões malarígenas do Brasil, a resistência do *P. falciparum* também é frequente para associação das sulfas com derivados pirimidínicos.

24) *Isosporíase* – a *Isospora belli* é um protozoário coccídio que raramente é causa de diarreia no homem. Em pacientes com aids, pode causar diarreia grave indistinguível da criptosporidiose. O cotrimoxazol é bastante eficaz no tratamento da isosporíase, utilizado em dose elevada, similar à recomendada para a pneumocistose, durante 10 dias, seguindo-se a metade da dose por mais três semanas. Recomenda-se manter o tratamento supressivo indefinidamente, pois as recidivas são comuns.

25) *Criptosporidiose* – ao contrário da isosporíase, a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima não tem revelado eficácia nas infecções intestinais pelo *Cryptosporidium parvum*. Várias tentativas terapêuticas têm sido infrutíferas nesta infecção, sendo relatados melhores resultados com o emprego da roxitromicina e da azitromicina.

26) *Infecção por* Cyclospora cayetanensis – a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima é, também, bastante eficaz na infecção por esse protozoário, causador de infecção intestinal em pacientes imunodeprimidos.

27) *Paracoccidioidomicose* – as sulfonamidas absorvíveis são, classicamente, os medicamentos de escolha para o tratamento da micose de Lutz em todas as suas formas clínicas. Para os casos crônicos, preferem-se aquelas de efeito prolongado ou ultraprolongado pela facilidade e comodidade da terapêutica. A associação de sulfametoxazol com trimetoprima mostra-se, habitualmente, eficaz nas formas crônicas da doença e situa-se, na ausência do itraconazol, como o principal medicamento para o tratamento dessas formas em pacientes ambulatoriais no Brasil. Na forma disseminada aguda (infanto-juvenil) da paracoccidioidomicose, é mais indicado iniciar o tratamento com a anfotericina B, por sua ação fungicida e mais rápida. Com a melhora do enfermo, passa-se, em seguida, ao tratamento de manutenção com as sulfas isoladas ou o cotrimoxazol. Nos pacientes alérgicos ou nos casos de resistência às sulfas, usam-se como drogas alternativas a anfotericina B ou o cetoconazol ou o itraconazol. O tratamento da paracoccidioidomicose é longo, recomendando-se no mínimo dois anos. Na atualidade, o itraconazol situa-se como droga de eleição no tratamento dessa micose, por sua elevada eficácia e efeitos colaterais mínimos; contudo, nem sempre encontra-se disponível nos ambulatórios de atendimento a esses pacientes.

28) *Pediculose* – tem sido observado que a administração do cotrimoxazol a pacientes infestados com piolhos em sua cabeça resulta na eliminação destes parasitas, mas não de seus ovos. Nem a sulfa nem a trimetoprima isolados têm atividade pediculocida, admitindo-se que sua ação sobre o piolho resulte de alterações na microbiota bacteriana do inseto provocada pela ingestão do sangue contendo as drogas. O efeito terapêutico é obtido com o uso de um comprimido com 400 mg de sulfametoxazol + 80 mg de trimetoprima a cada 12 horas, por três dias, repetido 10 dias após. Evidentemente, esta aplicação do sulfamídico não é justificada na rotina terapêutica, considerando a existência de outros métodos de tratamento local da pediculose, mais práticos, com maior eficácia, menor custo e menores efeitos colaterais.

29) *Colite ulcerativa e quadros diarreicos crônicos inespecíficos* – pacientes com retocolite ulcerativa, bem como com doença de Crohn e diarreias crônicas de etiologia desconhecida, têm-se beneficiado com o uso da sulfasalazina. Esta sulfa exerce uma ação anti-inflamatória tópica, em razão do seu componente, o ácido 5-aminossalicílico. Não tem indicação nos casos graves e complicados da colite, mas é útil nas formas crônicas, alongando o período de remissão da doença.

30) *Dermatite herpetiforme de Duhring-Brocq* – esta doença eruptiva com lesões bolhosas polimorfas e descamativas e evolução em surtos pode ser tratada com a sulfapiridina com bons resultados. Outras sulfas são menos eficazes, desconhecendo-se o mecanismo dessa ação. A dapsona é, igualmente, eficaz.

31) *Infecção por* Mycobacterium avium – alguns estudos demonstram a atividade da associação sulfametoxazol com trimetoprima contra o complexo *M. avium* (MAC), havendo relatos de bons resultados com o emprego desta associação na profilaxia da infecção pelo MAC em pacientes com AIDS e baixa contagem de CD4.

32) *Vaginose bacteriana e candidíase vaginal* – a sulfadiazina de prata pode ser utilizada, nestas situações clínicas, sob a forma de creme local.

33) *Infecção de feridas e queimados* – a sulfadiazina de prata é o principal agente antimicrobiano utilizado no tratamento de queimados, com finalidade profilática e terapêutica. É aplicada sob a forma de creme em queimaduras de segundo e terceiro graus. Pode, também, ser utilizada no tratamento de feridas extensas e escaras.

Administração e Doses

As doses em que as sulfas são utilizadas variam com o tipo de droga e com a finalidade de seu emprego. Considerando as preparações existentes em nosso país, recomendam-se os seguintes esquemas terapêuticos:

1) *Sulfadiazina* – qualquer que seja sua indicação, a dose terapêutica da sulfadiazina é de 75 a 100 mg/kg/dia (4 a 6 g/dia em adultos), por via oral, fracionada de 6/6 horas, devendo a primeira tomada ser o dobro das demais. A dose máxima é de 6 g/dia. É apresentada em comprimidos com 500 mg. Deve-se enfatizar a necessidade de ingestão concomitante de pelo menos 1,5 litro de líquidos ao dia em adultos, a fim de evitar o risco de cristalúria. A alcalinização da urina diminui a deposição das sulfas nas vias urinárias, podendo-se empregar com esta finalidade o bicarbonato de sódio por via oral na dose de 12 g/dia, fracionada durante o período diário. O citrato e o lactato de sódio são, igualmente, úteis.

A sulfadiazina é a droga de primeira escolha para a terapêutica da toxoplasmose em associação com a pirimetamina, obtendo-se índice de cura de 85% a 90% no tratamento da encefalite toxoplásmica no paciente com aids. Nesta indicação, a sulfadiazina é administrada na dose acima referida e a pirimetamina na dose (adultos) inicial de 75 a 100 mg por dia, fracionada em duas tomadas, nos dois primeiros dias e, em seguida, 25 a 50 mg por dia. Nas crianças, a dose da pirimetamina é de 1 mg/kg/dia até a dose de 25 mg, recomendando-se que nos dois primeiros dias a dose seja dobrada. Para evitar os efeitos tóxicos dessa associação, deve-se usar o ácido folínico por via oral ou parenteral na dose diária de 10 mg. A duração do tratamento curativo é de seis a oito semanas, na dependência da melhora clínica e tomográfica. Na profilaxia secundária, em casos de encefalite toxoplásmica em adultos com aids, a sulfadiazina é administrada na dose de 2 g/dia, fracionada em duas tomadas, associada com pirimetamina na dose de 25 mg/dia em tomadas diárias ou em dias alternados, até que ocorra a melhora imunológica do paciente com as drogas antirretrovirais. Nos pacientes com toxoplasmose cerebral que apresentam alergia às sulfas, a terapêutica sulfamídica é substituída pela clindamicina ou pela claritromicina ou azitromicina, mantendo-se a associação com a pirimetamina.

Na toxoplasmose congênita, a associação da sulfadiazina com a pirimetamina, nas doses, respectivamente, de 75 a 100 mg/kg/dia e 1 mg/kg/dia (2 mg/kg/dia nos dois primeiros dias), deve ser mantida durante um ano, independentemente de haver ou não sintomatologia. A terapêutica por mais de um ano só é recomendada para os casos em que a infecção se mantenha ativa, determinada por exames laboratoriais. Concomitantemente, as crianças devem receber ácido folínico na dose de 5 a 10 mg, três vezes por semana, ou diariamente (em doses de até 20 mg) nos casos com leucopenia. A espiramicina será empregada como droga alternativa à associação sulfa + pirimetamina, nos casos de toxicidade destes fármacos. Recomenda-se que no período neonatal, isto é, no primeiro mês de vida, a administração da pirimetamina se faça com intervalos de três dias.

Na toxoplasmose da gestante confirmada sorologicamente é, atualmente, indicado o emprego da associação sulfadiazina com pirimetamina e o uso de ácido folínico, tão logo seja estabelecido o diagnóstico. A terapêutica será mantida durante toda a gestação se houver sido demonstrada a infecção do feto por meio de métodos sorológicos ou pela demonstração do parasita ou de seus antígenos no líquido amniótico ou através de métodos de imagem. A possibilidade de alterações teratogênicas decorrentes do uso da pirimetamina ao início da gravidez ou do risco de *Kernicterus* no recém-nascido, devido ao uso da sulfadiazina ao final da gestação, não foi, até hoje, demonstrada na espécie humana. Contudo, por precaução, no primeiro trimestre da gravidez, substitui-se a pirimetamina por clindamicina ou espiramicina. E, ao final da gravidez, a associação da clindamicina ou da espiramicina com a pirimetamina é uma alternativa ao uso da sulfadiazina + pirimetamina, para evitar o risco de *Kernicterus*. Nos casos em que não se confirmar a infecção fetal, a terapêutica da gestante poderá ser realizada com a espiramicina isoladamente, mantida durante toda a gestação.

Nos pacientes adultos com toxoplasmose aguda, que apresentam fenômenos tóxicos ou alérgicos às sulfonamidas, o tratamento será

realizado com a associação da pirimetamina, na dose inicial de 50 mg/dia, com a clindamicina, na dose de 600 mg, de 6/6 horas, por via IV ou oral, durante 21 a 30 dias. Crianças receberão doses proporcionais. Nos pacientes com AIDS, em seguida, institui-se o tratamento supressivo de manutenção com a clindamicina, na dose de 450 mg, de 8/8 horas, e a pirimetamina, na dose de 25 mg/dia. Alternativamente, a pirimetamina pode ser utilizada em associação com a azitromicina (1.500 mg/dia) ou a claritromicina (2 g/dia), em pacientes com toxoplasmose encefálica e que não podem receber a terapêutica convencional.

A associação da sulfadiazina com trimetoprima (cotrimazina) é indicada, principalmente, para o tratamento de infecções urinárias e sinusites e otites. É apresentada na proporção de 410 mg de sulfadiazina e 80 mg de trimetoprima.

2) *Cotrimoxazol* (associação de sulfametoxazol com trimetoprima) – é a apresentação de sulfamídico mais utilizada na atualidade para o tratamento de infecções bacterianas e na paracoccidioidomicose, e é a droga de escolha para a pneumocistose. O cotrimoxazol é administrado, na maioria de suas indicações, na dose, em adultos, de 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima, a cada 12 horas. Em crianças, a dose é de 40 mg/kg/dia, calculada em relação à sulfa (8 mg/kg/dia, em trimetoprim). Essas doses são válidas tanto para a administração oral como para a parenteral, sendo especialmente utilizadas na terapêutica de infecções por bactérias sensíveis às drogas. No entanto, nas meningoencefalites por bactérias sensíveis, é recomendado, inicialmente, o tratamento por via intravenosa, na dose de 50-60 mg/kg/dia em sulfametoxazol (10-12 mg/kg/dia em trimetoprima), fracionada em três ou quatro tomadas diárias. Para as meningites do recém-nascido, utiliza-se a metade da dose.

O estudo de Stein e col., em pacientes com implantes ortopédicos infectados pelo *Staphylococcus aureus* multirresistente, mas sensível ao cotrimoxazol, revelou que esta associação pode apresentar resultados terapêuticos quando utilizada na dose de 100 mg/kg/dia em sulfa (20 mg/kg/dia em trimetoprima), mantida por tempo prolongado de seis a nove meses. A remoção da prótese será realizada, se necessária (prótese instável), após três a seis meses de tratamento.

Na paracoccidioidomicose, o tratamento inicial deve ser feito com a dose de 800 mg de sulfametoxazol + 160 mg de trimetoprima de 8/8 horas (em crianças, 40 mg/kg/dia, em sulfa), mantida por 20 a 30 dias, passando-se, a seguir, ao esquema de 800 mg de sulfa + 160 mg de trimetoprima (20 a 30 mg/kg/dia, em sulfametoxazol, em crianças), a cada 12 horas. O tratamento deve ser mantido, pelo menos, por dois anos. O itraconazol é, atualmente, a melhor opção.

Na pneumonia pelo *P. jiroveci*, utiliza-se a dose de 75 a 100 mg/kg/dia de sulfametoxazol e 15 a 20 mg/kg/dia de trimetoprima por via oral ou IV, dividida em três ou quatro tomadas diárias durante 21 dias. Essa mesma dose é utilizada nos pacientes com aids que apresentam infecção intestinal por *Isospora belli*, e pode ser tentada nos enfermos com criptosporidiose. Na infecção por *Cyclospora cayetanensis*, o cotrimoxazol é utilizado em doses reforçadas habituais (800 mg de sulfa + 160 mg de trimetoprima), quatro vezes ao dia, durante 10 dias.

No tratamento da toxoplasmose cerebral em adultos, a dose diária situa-se em 1.920 mg (1.600 mg de sulfametoxazol + 320 mg de trimetoprima) a 3.840 mg (3.200 mg de sulfa + 640 mg de trimetoprima) da associação, fracionada em duas tomadas diárias, até a regressão das lesões observadas na tomografia cerebral computadorizada (Smadja e col.). Entre nós, Nóbrega empregou a dose diária de 2.400 mg de sulfametoxazol e 480 mg de trimetoprima, por via oral ou IV, fracionada em três tomadas diárias, até a recuperação clínica dos pacientes, recomendando, a seguir, a dose de manutenção de 1.600 mg de sulfa com 320 mg de trimetoprima, em duas tomadas diárias.

Na profilaxia da pneumocistose e da toxoplasmose cerebral em pacientes adultos com aids que se recuperaram de um episódio (profilaxia secundária), emprega-se o cotrimoxazol na dose reforçada de 160 mg de trimetoprima e 800 mg de sulfametoxazol (10 a 15 mg/kg em sulfa, para crianças) por via oral, em uma tomada diária, mantida até a recuperação imunológica. Essa dose é, também, indicada para a profilaxia primária da pneumocistose em

pacientes com AIDS com contagem de CD4 inferior a 200/mm^3 e pode ser utilizada em pacientes submetidos a transplantes de órgãos, mantida durante seis meses. O estudo de Fraser e col. também indica que essa dose é adequada para a profilaxia da infecção pelo *Mycobacterium avium* em pacientes com AIDS. Existem evidências de que, na profilaxia da pneumocistose em pacientes com AIDS, o emprego de uma dose reforçada (800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima), tomada três vezes por semana, é igualmente eficaz, tendo melhor tolerância e menor custo.

O uso profilático do cotrimoxazol reduz a incidência de recaídas em pacientes com granulomatose de Wegener em remissão, empregado na dose reforçada de 800 mg de sulfametoxazol com 160 mg de trimetoprima, mantida por longo tempo (superior a dois anos) (Stegeman e col.).

3) *Sulfadoxina* – só é disponível no Brasil associada com pirimetamina, indicada no tratamento e na profilaxia de longa duração da toxoplasmose e na profilaxia da pneumocistose. Seu emprego na terapêutica e na profilaxia malária por *P. falciparum* não é mais recomendado, devido à resistência das estirpes do plasmódio no Brasil. A associação da sulfadoxina com pirimetamina é apresentada em comprimidos contendo 500 mg da sulfa e 25 mg de pirimetamina.

A sulfadoxina com pirimetamina pode ser usada na terapêutica da toxoplasmose em gestantes na dose de dois comprimidos semanais, juntamente com a espiramicina, diariamente, na dose de 3 g/dia. Esta associação pode, também, ser indicada na profilaxia supressiva da toxoplasmose em pacientes com AIDS, na dose de dois comprimidos semanais. É, também, uma alternativa na terapia da toxoplasmose congênita, utilizada na dose correspondente a 1/4 de comprimido para 5 kg/peso, mantida por um ano. A dose, para crianças, desta medicação é de um comprimido (500 mg de sulfa e 25 mg de pirimetamina) para cada 20 quilos do paciente.

Para a profilaxia da pneumonia pelo *P. jiroveci* em pacientes com AIDS que já sofreram um episódio de pneumocistose, ou quando há indicação para a profilaxia primária, a associação da sulfadoxina com pirimetamina é indicada na dose de um comprimido tomado uma vez por semana, devendo ser mantida até a recuperação imunológica do enfermo sob terapia antirretroviral.

4) *Sulfasalazina* – utilizada na colite ulcerativa e nas enterocolites inespecíficas, a posologia nos estados agudos é de 1 a 2 g a cada 4 ou 6 horas. O tratamento é prolongado indefinidamente, usando-se a dose de 1,5 a 2 g ao dia. É apresentada em comprimidos de 500 mg.

5) *Sulfadiazina de prata* – utilizada sob a forma de creme dermatológico a 1% para o tratamento e profilaxia de infecções em queimados de segundo e terceiro graus sob a forma de curativos abertos ou fechados. No método aberto, o antimicrobiano é aplicado sobre a lesão, sem haver cobertura, e renovado durante o dia sempre que necessário, para manter a ferida coberta. Na aplicação fechada, o creme é aplicado, em geral, uma vez ao dia e coberto com gaze e bandagens. Pode ser necessário renovar o curativo mais de uma vez ao dia na dependência da exsudação da queimadura.

Interações Medicamentosas

A associação das sulfonamidas com os derivados pirimidínicos tem efeito sinérgico sobre os parasitas e microrganismos sensíveis. Pode haver, também, algum sinergismo entre as sulfonamidas e os macrolídeos, o que justifica o uso da eritromicina associada com sulfas em preparações farmacêuticas disponíveis em alguns países, com finalidade do combate a pneumococos e hemófilos.

As sulfonamidas têm efeito inibitório sobre o metabolismo hepático, podendo interferir na metabolização do álcool, aumentando sua concentração e prolongando seu efeito, não sendo recomendável aos pacientes em uso de sulfas a ingestão de bebidas alcoólicas. Devido à diminuição do metabolismo, as sulfas aumentam o efeito dos anticoagulantes orais, da fenitoína, metotrexato, hipoglicemiantes orais e tiopental. Por mecanismo não conhecido, as sulfonamidas podem reduzir o efeito dos anticoncepcionais orais e da ciclosporina. O uso de antiácidos orais pode diminuir a absorção das sulfas. Esses quimioterápicos não devem ser utilizados em associação com a metenamina e seus sais, pois pode ocorrer a cristalização das sulfas na urina ácida.

Efeitos Adversos

A utilização terapêutica ou profilática das sulfonamidas pode ser acompanhada de efeitos colaterais de natureza, localização e gravidade as mais diversas. Em termos gerais, podem ocorrer reações adversas em cerca de 3% a 5% dos pacientes em uso de uma sulfonamida. Essas reações são, principalmente, de natureza tóxica e alérgica, e são menos frequentes as superinfecções decorrentes de modificações da microbiota endógena.

Os efeitos colaterais de natureza tóxica dependem das drogas, não estando relacionadas com reações do sistema imunitário do hospedeiro. São incluídas neste grupo as manifestações associadas com lesões celulares e alterações físico-químicas decorrentes da ação direta das drogas. Já os efeitos adversos de natureza alérgica resultam da sensibilização do sistema imunológico do indivíduo, podendo ocorrer alterações tissulares resultantes dos quatro mecanismos básicos de reação imune: hipersensibilidade imediata mediada principalmente pela imunoglobulina E; lesões produzidas por anticorpos citotóxicos; lesões devidas à deposição de complexos antígeno-anticorpos; e hipersensibilidade tardia devida a linfócitos sensibilizados.

Um primeiro grupo de efeitos adversos causados pelas sulfonamidas inclui as queixas de náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, sensação de boca amarga e outros distúrbios da esfera digestiva, com o seu emprego por via oral. Tais efeitos ocorrem em 1% a 2% dos enfermos, mas, em geral, são de pequena monta e não impedem a continuação do tratamento. São mais frequentes com o uso das sulfas de ação rápida, estando relacionados ao grande número de comprimidos a serem ingeridos. Podem, também, ser de origem central por intoxicação do sistema nervoso. Por via intramuscular, a associação do sulfametoxazol com trimetoprima, frequentemente, causa dor local. Por esse motivo, o cotrimoxazol deve ser administrado por via IV, diluído em infusão.

Um grupo de efeitos adversos de natureza tóxica compreende as alterações renais observadas, sobretudo, com as primitivas sulfas. A principal via de excreção das sulfonamidas é o rim e, em geral, estas drogas e seus metabólitos acetilados são pouco solúveis em líquidos com pH ácido, como a urina. Isso propicia que as sulfas possam sofrer cristalização nas vias urinárias, depositando-se, desde os túbulos renais, até a bexiga. Os cristais depositados podem formar concreções e originar processos obstrutivos tubulares, com consequente dano renal. Essa complicação é menos frequente com as modernas sulfas, mais solúveis nos líquidos orgânicos e utilizadas em menor quantidade. Na atualidade, o risco de sua ocorrência existe com o emprego da sulfadiazina (pouco solúvel e empregada em grande quantidade) e com o sulfametoxazol (eliminado em grande parte como derivado acetilado, pouco solúvel). Evidentemente, nos processos obstrutivos existentes anteriormente, que levem à estase urinária, os estados de desidratação e de baixa diurese são fatores agravantes da cristalização e deposição das sulfas nas vias urinárias. Para evitar essa ocorrência, é recomendável aumentar a diurese pela ingestão forçada de 1,5 litro ou mais de líquidos por dia. Além disso, como já referido, a alcalinização da urina favorece a solubilização das sulfas.

Recentemente, tem sido observada, em pacientes com AIDS recebendo altas doses do cotrimoxazol, a ocorrência de hiperpotassemia. Este efeito adverso resulta da ação da trimetoprima no tubo distal, bloqueando a reabsorção de sódio e impedindo a eliminação do potássio.

Manifestações de intoxicação do sistema nervoso central, atualmente, são raras com o uso das sulfas. No entanto, eventualmente, são observadas com o uso de doses elevadas e prolongadas ou em pacientes com AIDS em uso de doses normais. As drogas podem causar um quadro de encefalopatia e psicose, com tremor, cefaleia, tonteira, zumbidos, desorientação, incoordenação motora, distúrbios visuais, polineurite, confusão mental, alucinações, delírios, letargia, depressão, euforia e desatenção. O quadro regride com a retirada da droga.

Os compostos sulfamídicos podem provocar alterações hematológicas diversas. Assim, por ação tóxica direta, pode haver depressão medular, com agranulocitose, trombocitopenia e até aplasia medular. A agranulocitose e a trombocitopenia podem ocorrer em 0,1% dos pacientes, sendo reversíveis com a retirada do

medicamento; a aplasia medular é extremamente rara e o seu curso, geralmente, é fatal. Alterações hemáticas, com formação de metemoglobina e sulfemoglobina e surgimento de cianose, podem resultar da ação oxidante das sulfas. Ademais, elevadas concentrações sanguíneas dessas drogas podem causar a formação de um pigmento azul-acastanhado no sangue circulante, sem maior consequência. Essas manifestações são raras. Mais frequente é a anemia hemolítica, que pode resultar da ação tóxica direta das sulfas, causando destruição oxidativa da hemoglobina em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, ou de um processo de natureza imunoalérgica em indivíduos previamente sensibilizados a estes quimioterápicos ou a outras drogas com estrutura química semelhante (tolbutamida, sulfonilureia e outros). Além disso, anemia megaloblástica, leucopenia e trombocitopenia podem surgir, principalmente com a utilização de associações de sulfas com drogas antifólicas (pirimetamina, trimetoprima), sobretudo nos tratamentos prolongados ou utilizando doses elevadas. A fim de minimizar esse efeito adverso, indica-se o uso concomitante de ácido folínico, por via oral, em doses de 5 a 10 mg diariamente ou em dias alternados.

As alterações observadas mais frequentemente com o uso das sulfas manifestam-se na esfera dermatológica. Podem surgir exantemas maculares, maculopapulares, vesiculares, bolhosos, eritema polimorfo, eritema nodoso, reações urticarianas, prurido, dermatite esfoliativa, exantemas purpúricos, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Behçet e fotossensibilidade. Tais reações resultam de um processo de vasculite, cuja origem é a hipersensibilidade a estas drogas. Outras manifestações de natureza semelhante são a febre por droga, eosinofilia, manifestações semelhantes à doença do soro. Esses quadros alérgicos surgem em 2% a 3% dos pacientes e sua gravidade é variável com o indivíduo e a duração da manutenção dos níveis séricos da sulfa. Por isso, em alguns países, as sulfas de ação prolongada e ultraprolongada foram retiradas ou restringidas em seu uso. Eventualmente, as sulfas também podem desencadear quadros de lúpus eritematoso e poliarterite nodosa.

Em raros casos, as sulfonamidas podem causar uma hepatite focal ou difusa e pancreatite aguda, relacionadas a uma ação tóxica direta ou a hipersensibilidade. Também raras, atualmente, são as manifestações de neurotoxicidade já referidas e os quadros de nefrite intersticial, pneumonite e bronquite relacionados com hipersensibilidade.

As sulfonamidas podem causar efeitos teratogênicos em animais. Fêmeas prenhes de coelhos, ratos e camundongos que recebem estas drogas podem gerar fetos com alterações dentárias, má-formações cranianas e baixo peso. Tais alterações não foram descritas na espécie humana. Também a ocorrência de *Kernicterus* no recém-nascido, ao serem administradas no período neonatal ou a gestantes ao final da gestação, pela possibilidade de competirem com a bilirrubina na ligação às proteínas séricas, não tem sido referida na literatura médica. O risco de alterações teratogênicas pelo uso de sulfas associadas com pirimetamina ou trimetoprima ao início da gestação também não tem sido observado, recomendando-se, porém, só usar estas associações na gestante se o benefício for maior que o risco e com a suplementação de ácido folínico. Por prudência, a fim de evitar o *Kernicterus*, ao final da gestação (último mês) é recomendável não usar as sulfamidas e, nos casos de toxoplasmose, substituí-las por clindamicina ou espiramicina, em associação com a pirimetamina.

Deve-se evitar o uso das sulfas de ação rápida, intermediária e longa em pacientes com insuficiência renal, devido ao risco de acúmulo tóxico, a não ser que se possam realizar dosagens regulares dos níveis séricos destas drogas. Se o paciente estiver em diálise peritoneal, o cotrimoxazol pode ser empregado, pois tanto o sulfametoxazol como a trimetoprima são removidos pela diálise.

Em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana que necessitam receber o cotrimoxazol para a profilaxia e que apresentam alergia às sulfonamidas, pode ser tentada a dessensibilização em 48 horas segundo o seguinte esquema proposto por Caumes e col.: dia 1 – sulfametoxazol (S) 4 mg + trimetoprima (T) 0,8 mg às 9,00 horas; S 8 mg + T 1,6 mg às 11 horas; S 20 mg + T 4 mg às 13 horas; S 40 mg + T 8 mg às 17 horas; dia 2

– S 80 mg + T 16 mg às 9 horas; S 160 mg + T 32 mg às 15 horas; S 200 mg + T 40 mg às 21 horas; e dia 3 – S 400 mg + T 80 mg às 9 horas. Os autores referem êxito na dessensibilização em 77% dos pacientes.

Disponibilidade da Droga

A sulfadiazina faz parte da RENAME e é disponível nos hospitais e centros de saúde governamentais. É comercializada na especialidade farmacêutica de referência Suladrin® (Catarinense) e com o nome Sulfadiazina® (Neoquímica), em comprimidos com 500 mg.

O cotrimoxazol também faz parte da RENAME e é disponível nos hospitais e centros de saúde governamentais. É comercializado em apresentação genérica (Sulfametoxazol Trimetoprima®) e na especialidade farmacêutica de referência Bactrim® (Roche), em comprimidos contendo 400 mg de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprima, suspensão com 200 mg de sulfametoxazol e 40 mg de trimetoprima em cada 5 ml e em ampolas com 5 ml para uso intravenoso, contendo 400 mg de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprima. É também encontrado em formulação com dose dupla em apresentação genérica e na especialidade farmacêutica de referência (Bactrim F®), com dose dupla em comprimidos com 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima. Existem vários medicamentos similares, com diferentes formas de apresentação; mas todas as apresentações comerciais do cotrimoxazol contêm sempre as drogas na proporção 5:1.

A sulafasalazina consta da RENAME e é comercializada na especialidade farmacêutica de referência Azulfin® (Apsen), em comprimidos com 500 mg.

A sulfadiazina de prata consta da RENAME e é comercializada em apresentação genérica (Sulfadiazina de prata®) e na especialidade farmacêutica de referência Dermazine® (Silvestre), em creme dermatológico a 1% na forma de bisnagas com 15 g, 30 g e 50 g e em potes com 100 g e 400 g. É também comercializada no medicamento Gino-Dermazine® (Silvestre), em creme vaginal em bisnagas contendo 30 g.

A sulfadoxina com pirimetamina é comercializada na especialidade farmacêutica Fansidar® (Roche), em comprimido e em ampola contendo 500 mg de sulfadoxina e 25 mg de pirimetamina.

A associação de sulfadiazina com trimetoprima é comercializada com o nome Triglobe® (Astrazeneca), em comprimido, contendo 410 mg de sulfadiazina e 90 mg de trimetoprima, e suspensão oral, contendo 205 mg de sulfadiazina e 45 mg de trimetoprima em cada 5 ml.

SULFONAS E OUTROS DERIVADOS SULFURADOS

Sulfonas

Caracteres Gerais, Classificação e Mecanismos de Ação

A diferenciação química entre as sulfonamidas e as sulfonas está na ligação dos radicais que se combinam ao núcleo sulfonil. Enquanto nas sulfonas este núcleo se combina a dois átomos de carbono (RC-SO_2-CR), nas sulfonamidas a ligação se faz com o carbono e um grupo aminado (RC-SO_2-NH_2). Essa diferença química traduz-se em diferente atividade antimicrobiana entre os dois grupos de drogas, caracterizando-se as sulfonas por uma maior especificidade de ação. A descoberta da ação antimicrobiana das sulfonas está relacionada ao interesse despertado pelo valor terapêutico das sulfonamidas. Sua utilização clínica está ligada, principalmente, à quimioterapia da hanseníase. Exercem ação bacteriostática sobre o *Mycobacterium leprae*, agindo, provavelmente, por mecanismo similar ao das sulfonamidas, isto é, competindo com o PABA na formação do ácido fólico.

A dapsona, também conhecida como DDS e sulfona-mãe, foi a primeira sulfona sintetizada. Vários fármacos foram derivados da sulfona-mãe (acedapsona, acetosulfona, glicosulfona, solapsona, sulfoxona), mas a dapsona é a principal sulfona em uso clínico, devido à sua eficácia, baixa toxicidade nas doses recomendadas, absorção por via oral, baixo custo e rara ocorrência de resistência do bacilo de Hansen. A dapsona é a única sulfona disponível para emprego clínico no Brasil.

Além de seu emprego na hanseníase, a dapsona demonstra atividade no tratamen-

to e profilaxia da malária pelo *P. falciparum* e no tratamento da dermatite herpertiforme, do pioderma gangrenoso e de erupções eczematiformes. Sua eficácia nessas afecções dermatológicas não está devidamente estabelecida, supondo-se que se deva à ligação com polissacarídeos tissulares. Também é útil na profilaxia e tratamento da infecção pelo *Pneumocystis jiroveci* e no tratamento da leishmaniose cutânea. A dapsona demonstra atividade terapêutica na psoríase e na artrite psoriásica, provavelmente em decorrência de sua ação anti-inflamatória e imunodepressora.

Farmacologia

A dapsona é absorvida de modo quase completo por via oral. Sua concentração sanguínea é obtida uma a três horas após a administração, mantendo-se os níveis circulantes por cerca de 12 horas ao início do tratamento. Com a continuação da terapêutica, níveis sanguíneos são demonstrados até por 35 dias após a interrupção do tratamento. Isso ocorre porque a droga é organodepositária, concentrando-se, principalmente, no fígado e nos rins, além de haver um circuito enterobiliar, com reabsorção da substância eliminada pela bile. A DDS distribui-se por todo o organismo, alcançando elevada concentração em pele, músculos, fígado e rins, onde se deposita. A concentração liquórica é baixa, mas a dapsona passa para o leite materno, podendo ser detectada na urina de crianças amamentadas por mulheres em uso da droga. Sua excreção se faz principalmente por via urinária, eliminando-se pela urina cerca de 80% da dose administrada, em sua maior parte sob a forma de metabólitos resultantes de sua ligação com o ácido glicurônico. A ação antimicrobiana dos metabólitos eliminados é bastante inferior à da sulfona natural.

Uso Clínico e Dose

Em que pese sua ação antibacteriana (estreptococos, estafilococos, bacilos gram-negativos, bacilo da tuberculose), as sulfonas não têm indicação nas infecções por esses agentes devido à existência de drogas mais ativas e menos tóxicas.

A dapsona está indicada, principalmente, para o tratamento da hanseníase. Na terapêutica atual desta enfermidade, o Ministério da Saúde do Brasil adotou a poliquimioterapia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). De acordo com esta recomendação, nos casos paucibacilares, o tratamento é realizado com a associação da rifampicina, em doses mensais, com a dapsona em doses diárias. Nos casos multibacilares, a essa associação de drogas acrescenta-se a clofazimina em doses diárias e mensais. O esquema-padrão de tratamento da hanseníase é apresentado nas Tabelas 16.4, 16.5 e 16.6 do Capítulo 16, recomendando-se manter a terapêutica por seis meses nos casos paucibacilares e por 12 meses, no mínimo, nos casos multibacilares.

O tratamento sulfônico pode e deve ser realizado em gestantes com hanseníase, recomendando-se a suplementação com ácido folínico. Nos pacientes com insuficiência renal grave, deve-se reduzir a dose diária da DDS ou utilizá-la em doses habituais uma ou duas vezes por semana.

A dapsona associada com a trimetoprima é, também, empregada no tratamento da pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci* em pacientes com aids, como medicação alternativa ao cotrimoxazol. A dapsona é usada na dose de 2 mg/kg/dia (100 mg/dia, em adultos) e a trimetoprima na dose de 20 mg/kg/dia, durante 21 dias, mostrando-se tão eficaz quanto o cotrimoxazol. Lembrar, porém, que a trimetoprima não é comercializada isoladamente em especialidades farmacêuticas no Brasil, havendo necessidade de formular sua prescrição. A monoterapia com dapsona, nessa infecção, apresenta eficácia menor (60%), e não é recomendada. A dapsona é, também, utilizada na profilaxia da pneumocistose, empregada em adultos na dose de 100 mg associada com a trimetoprima (160 mg) ou a pirimetamina (25 mg), três a cinco vezes por semana. A associação de 100 mg diários de dapsona com pirimetamina na dose de 50 mg por semana também se mostra adequada na profilaxia primária da pneumocistose e da encefalite toxoplásmica, em pacientes com aids com contagem de CD4 inferior a 200/mm^3.

Além do emprego na hanseníase e na pneumocistose, a dapsona foi ensaiada no

tratamento da malária por *P. falciparum*, obtendo-se resultados apreciáveis em indivíduos parcialmente imunes. Entretanto, a ação antimalárica da dapsona ocorre de modo lento, o que não recomenda a droga para os casos agudos graves. A eficácia terapêutica da dapsona na malária é mais evidente quando associada aos derivados pirimidínicos (pirimetamina e trimetoprima), mas, ainda assim, não é recomendada para o tratamento do acesso malárico, a não ser como escolha secundária. Pode ser usada na profilaxia da malária em áreas de transmissão do *P. falciparum*; mas o plasmódio resistente às sulfas é também resistente às sulfonas. Por fim, a administração da dapsona, na dose de 100 mg, de 12/12 horas, durante seis semanas, em pacientes com leishmaniose cutânea na Índia, mostrou boa eficácia (cerca de 80% de cura) e boa tolerância. Na psoríase, a dapsona é utilizada na dose de 100 mg/dia, por via oral, obtendo-se resultados terapêuticos a partir da segunda semana de uso.

Efeitos Adversos

As sulfonas são agentes oxidantes e produzem hemólise e metemoglobinemia em pessoas que utilizam doses acima de 200 mg/dia. Estes efeitos tóxicos são raros com a dose de 100 mg/dia. Entretanto, indivíduos com deficiência em glicose-6-fosfato-desidrogenase podem apresentar quadros hemolíticos benignos ou quadros graves de crises de metemoglobinemia, com cianose dos lábios, orelhas e extremidades, vômitos, cólicas abdominais, cefaleia, insônia, confusão mental ou agitação psicomotora, torpor, convulsões e coma. Esse quadro mais grave é encontrado nos casos de ingestão tóxica acidental ou voluntária de sulfona, exigindo internação hospitalar e tratamento com azul de metileno, em infusão intravenosa, durante cinco minutos na dose de 1 a 2 mg/kg em solução a 1%, juntamente com o uso de diuréticos de ação rápida. Pode ser necessária a exsanguineotransfusão.

Queixas gastrintestinais, com náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia e pirose, e neuropsíquicas, com cefaleia, insônia, fadiga e parestesias, podem ocorrer com doses normais e tendem a regredir com a continuidade do tratamento. Pouco frequentes são as manifestações de fotodermatite, urticária, eritema polimorfo e eritema nodoso, psicose, agranulocitose, hematúria, febre, polineurites, icterícia colestática e a síndrome da sulfona. Esta última manifestação é relatada raramente, surgindo cinco a seis semanas após o início do tratamento, manifestando-se por febre, icterícia, exantema maculopapular ou esfoliativo, hepatomegalia e linfoadenomegalia generalizada, assemelhando-se à mononucleose infecciosa.

Disponibilidade da Droga

A dapsona consta da RENAME e sua dispensação é feita nos serviços governamentais de assistência à saúde. É formulada em comprimidos com 50 mg e 100 mg, não sendo comercializada em especialidades farmacêuticas no Brasil.

Outros Derivados Sulfurados

Desde a Antiguidade, o enxofre esteve relacionado à Medicina como agente purificador, relatando-se na *Odisseia* que as fumigações com enxofre provocam a absolvição e a expulsão dos maus espíritos. Os banhos com águas sulfurosas eram utilizados com finalidade curativa no Oriente, ganhando notável repercussão no Império Romano. Dioscórides recomendava o enxofre para a cura da tosse e tumores internos, e Galeno o prescrevia aos tísicos.

Em verdade, os preparados do enxofre exercem atividade fungicida e parasiticida. Além disso, o enxofre tem propriedades queratolíticas, o que justifica os resultados de seu emprego em diversas afecções dermatológicas. O efeito antisséptico dos produtos de enxofre decorre de sua transformação na pele em ácido sulfídrico e no ácido pentatiônico, ambos de ação parasiticida. Utilizam-se os seguintes preparados do enxofre:

a) *Enxofre sublimado (flor de enxofre), enxofre coloidal e enxofre precipitado* – empregados sob a forma de soluções e pomadas, estas preparados do enxofre dão formação ao ácido sulfídrico, ao serem aplicados sobre a pele, exercendo ação queratolítica e esfoliante, parasiticida e fungicida. Têm utilidade no

tratamento de sarna e piodermites, podendo ser empregados na acne, no eczema seborreico e em outras afecções da pele. A clássica pomada de Helmmerich, utilizada no tratamento da sarna, após banho quente com vigorosa limpeza da pele com sabão, é constituída de 20 g de flor de enxofre, 10 g de carbonato de potássio e manteiga benzoinada 120 g. Para lactentes e crianças com pele delgada, com escabiose, a pomada, contendo 6 g de enxofre precipitado em 100 g de vaselina é particularmente útil.

b) *Hipossulfito de sódio* – é usado no tratamento da pitiríase versicolor, formulado em loção contendo 25 g de hipossulfito em 100 ml de água destilada, aplicada sobre as áreas afetadas. Tem o inconveniente do odor desagradável.

c) *Sulfetos e tiossulfatos* – exercem ação bactericida na pele, tendo emprego no tratamento de infecções cutâneas estafilocócicas.

d) *Ictiossulfato de amônio* – é um antisséptico fraco com ação anti-inflamatória, empregado em casos de acne, eczemas e dermatites infectadas.

BIBLIOGRAFIA

Pirimetamina e Trimetoprima

1. Alford Jr CA et al. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory and therapeutic considerations. Bull N Y Acad Med 1974;50:160-81.
2. Almeida Netto JC, Barbosa W. Associação do sulfametoxazol ao trimetoprim no tratamento da malária pelo *Plasmodium falciparum*. Rev Soc Bras Med Trop 1972; 6:1-9.
3. Anônimo. Pyrimethamine combinations in pregnancy. Lancet 1983;2:1005-07.
4. Brihaye M et al. Étude de la pénétration intra-oculaire de divers médicaments à effet thérapeutique su la toxoplasmose. Étude préliminaire. Bull Soc Belge Ophtalmol 1980;191:39-53.
5. Bushby SRM, Hitchings GH. Trimethoprim, a sulfonamide potentiator. Br J Pharmacol Chemother 1968;33:72-90.
6. Campos R et al. Cura da pediculose da cabeça por meio do cotrimoxazol administrado por via oral. Rev Inst Med Trop São Paulo 1981;23:28-30.
7. Couvreur J. Le traitment in utero de la toxoplasmose congénitale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine. Presse Med 1991;20:1136.
8. Daschner F. Inhibition of cell wall synthesis by sulfonamide and trimethoprim. Chemotherapy 1978;22(1):12-18.
9. Derouin F, Chastang C. In vitro effects of folate inhibitor on Toxoplasma gondii. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1753-59.
10. Derouin F, Santillana-Hayat M. Anti-Toxoplasma activities of antiretroviral drugs and interactions with pyrimethamine and sulfadiazine in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2575-77.
11. Dietrich M, Kern O. Malaria. Antibiot Chemother (Basel) 1981;30:224-56.
12. Dorangeon PH et al. Passage transplacentaire de l'association pyriméthamine-sulfadoxine lors du traitment anténatal de la toxoplasmose congénitale. Presse Med 1990;19:2036.
13. Girard PM et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993;328:1514-20.
14. Glekman R et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole. Am J Hosp Pharm 1979;36:893-906.
15. Heald A et al. Treatment for cerebral toxoplasmosis protects against *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with AIDS. Ann Intern Med 1991;113:760-63.
16. Hughes WT et al. Successfull chemoprophylaxis for Pneumocystis jiroveci pneumonia. N Engl J Med 1977;297:1419-26.
17. Hutchinson DA, Farquhar JA. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of malaria, toxoplasmosis and pediculosis. Rev Infect Dis 1982;4:419-25.
18. Jacobson MA et al. Primary prophylaxis with pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in patients with advanced human immunodeficiency virus disease: results of a randomized trial. J Infect Dis 1994;169:384-94.
19. Jurado R et al. Pyrimethamine/sulfadoxine for prevention of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1994;19:218-19.
20. Leport C et al. An open study of the pyrimethamine-clindamycin combination in AIDS patients with brain toxoplasmosis. J Infect Dis 1989;160:557-58.
21. McAuley J et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial. Clin Infect Dis 1994;18:38-72.
22. McLeod R et al. Levels of pyrimethamine in sera and cerebrospinal and ventricular fluids from infants treated for congenital toxoplasmosis. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1040-48.
23. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. Manual de Terapêutica da Malária. Brasília, Ministério da Saúde, 1990. 112 p.
24. Mirlesse V et al. Toxoplasmosis au cours de la grossesse. Presse Med 1993;22:258-62.
25. Norrby R et al. Treatment of toxoplasmosis with trimethoprim-sulphametoxazole. Scand J Infect Dis 1975;7:72-75.
26. O'Farrell N et al. Cerebral toxoplasmosis and co-trimoxazole prophylaxis. Lancet 1991;337:986.

27. Orsenhendeer E, Matheron S. Toxoplasmose: nouveaux aspects, diagnostic and treatment. Revue Prat (Paris) 1992;42:155-59.
28. Powell RD. The chemotherapy of malaria. Clin Pharmacol Ther 1966;7:48-76.
29. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. Scand J Infect Dis 1992;(Suppl 84):23-31.
30. Sullivan G, Takacs E. Comparative teratogenicity of pyrimethamine in rats and hamsters. Teratology 1971;4:205.
31. Weiss LM et al. Pyrimethamine concentrations in serum and cerebrospinal fluid during treatment of acute toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. J Infect Dis 1988;157:580-83.
32. Weiss LM et al. Isospora belli infection: treatment with pyrimethamine. Ann Intern 1988;Med 109: 474-75.

Iclaprim

1. Kohlhoff SA, Sharma R. Iclarprim. Expert Opin Investig Drugs 2007;16(9):1441-48.
2. Laue H et al. In vitro activity of the novel diaminopyrimidine, iclaprim, in combination with folate inhibitors and other antimicrobials with different mechanisms of action. J Antimicrob Chemother 2007;60(6):1391-14.
3. Schneider P et al. Iclaprim, a novel diaminopyrimidine with potent activity on trimethoprim sensitive and resistant bactéria. Bioorg Med Chem Lett 2003;13(23):4217-21.
4. Leighton A. Novel antibiotic Iclaprim shows promise in clinical trials of serious infections, including those attributed to MRSA. 45th ICAAC, 2005. Disponível na Intenet em: http://www.asm.org/media/index.asp?bid=39290. Acessado em 15 de dezembro de 2013.
5. Medical News. Arpida Announces Review Of Iclaprim NDA By FDA Advisory Committee In November 2008. Disponível na Internet em: http://www.medicalnewstoday.com/articles/125430.php. Acessado em 15 de dezembro de 2013.

Sulfonamidas

1. Aaron SD et al. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with Burkholderia cepacia. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(4 Pt 1):1206-12.
2. Alecrim MGC et al. Resistência do *Plasmodium falciparum* na Amazônia brasileira à associação sulfadoxina mais pirimetamina. Rev Inst Med Trop São Paulo 1982;24(Supl 6):44-47.
3. Angehrn P, Then R. Investigations on the mode of action of the combination sulphametoxazole-trimethoprim. Chemotherapy 1973;19:1-10.
4. Anônimo. Pyrimethamine combinations in pregnancy. Lancet 1983;2:1005-07.
5. Bergan T, Brodwall EK. Human pharmacokinetics of a sulfamethoxazole-trimethoprim combination. Acta Med Scand 1972;192:483-92.
6. Burchal JJ. Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole. J Infect Dis 1973;128(Suppl):S437-41.
7. Campos R et al. Cura da pediculose da cabeça por meio do co-trimoxazol administrado por via oral. Rev Inst Med Trop São Paulo 1981;23:28-30.
8. Caumes E et al. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 1997;133: 45-69.
9. Daikos GK et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole in brucellosis. J Infect Dis 128(Suppl):S731-33.
10. Daschner F. Inhibition of cell wall synthesis by sulfonamides and trimethoprim. Chemotherapy (Basel) 1976;22(1):12-18.
11. Editorial Staff. Trimethoprim-sulphamethoxazole. Drugs 1971;1:7-53.
12. Fraser I e col. Prophylactic effect of co-trimoxazole for *Mycobacterium avium* complex infection: a previously unreported benefit. Clin Infect Dis 1994;19:211.
13. Gleckman R et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole. Am J Hosp Pharm 1979;36:893-906.
14. Gottlieb MS et al. Prophylaxis of *Pneumocystis jiroveci* infection in AIDS with pyrimethamine-sulfadoxine. Lancet 1984;2:398-99.
15. Grollman A. The sulfonamides and related compounds. In: Grollman A. Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia: Lea & Ferbiger, 1952. p. 422.
16. Heald A et al. Treatment for cerebral toxoplasmosis protect against *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with AIDS. Ann Intern Med 1991;115:760-63.
17. Hitchings GH. Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazol. J Infect Dis 1973;128 (Suppl):S433-36.
18. Jurado R et al. Pyrimethamine/sulfadoxine for prevention of *Pneumocystis cariinii* pneumonia in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1994;19:218-19.
19. Kilpatrick R. The sulphonamides. Practitioner 1968;200:10-14.
20. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia: an update. J Infect Dis 1090;160:882-86.
21. Leport C et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine. Am J Med 1988;84:94-100.
22. Levi GC, Amato Neto V. Tratamento da febre tifoide pela associação do sulfametoxazol e trimetoprim. Rev Soc Bras Med Trop 1970;4:183-87.
23. Lopes HV. Ca-MRSA: um novo problema para o infectologista. Rev Panam Infectol 2005;7(3):34-36.
24. Marcinak JF, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children. Curr Opin Infect Dis 2003; 16:265-69.
25. Masur H et al. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persosn – 2002; Ann Intern Méd 2002;137:435-77.
26. McAuley J et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis. Clin Infect Dis 1994;18:38-72.
27. McBride C. Ca-MRSA lesions: what works, what doesn't. J Fam Pract 2008;57:588-92 .

28. Nobrega JPS. Tratamento da neurotoxoplasmose com a associação sulfatetoxazol-trimetoprim. Arq Neuro--Psiquiat (São Paulo) 1991;49:279-84.
29. North Caroline State Wide Program for Infection Control. North Caroline consensus guideline for management of suspected community-acquired Staphylococcus aureus (CA-MRSA) skin and soft tissue infections. Disponível na Internet em: http://www.unc.edu/depts/spice/CA-MRSA-2007-03-05.pdf. Consultado em dezembro 2008.
30. Orsenhendeer E, Matheron S. Toxoplasmose: noveaux aspects diagnostic et traitment. Revue Prat 1992;42:155-59.
31. Pedrosa PN et al. Emprego da associação sulfametoxazol + trimetoprim no tratamento da paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop 1974;8:159-65.
32. Riley SA, Turnberg LA. Sulphasalazine and the aminosalicylates in the treatment of inflamatory bowel disease. Quat J Med new series 1990;75:551-62.
33. Sattler FR, Remington JS. Intravenous trimethoprim-sufamethoxazole therapy for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. Am J Med 1981;70:1215-21.
34. Samja D et al. Efficacité et bonne tolerance du cotrimoxazole comme traitment de la toxoplasmose cérébrale au cours du SIDA. Press Med 1998;27:1315-20.
35. Stegeman CA et al. Trimethoprim-sulfamethroxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 1996;335:16-20.
36. Stein A et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus-infected* orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3086-91, 1998.
37. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. Scand J Infect Dis 1992;(Suppl 84):23-31.
38. Thern R, Anghern P. Sulphonamide-induced tymineless death in *Escherichia coli*. J Gen Microbiol 1973;76:255-63.
39. Verdier RI et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora caytanensis* infection in HIV-infected patients. Ann Intern Med 2000;132:885-88.
40. Weinstein L et al. The sulfonamides. N Engl J Med 1960;263:793-99; e 842-49; e 900-07.

Sulfonas

1. Bass AD, Weinstein I. Sulfones. In: Di Palma JR. Drill's Pharmacology in Medicine. 4th ed., New York: McGrawHill, 1971. pp. 1657 e 1674.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Leprologia. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra, 1960.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 1401 de 14/08/91 – Controle da Hanseníase. Diário Oficial 16 agosto 1991, seção I, p. 16707.
4. Carneiro SCS et al. Estudo duplo cego de placebo x dapsona em pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica. Folha Med (Br) 1994;109:133-36.
5. Costa PU, Patru OA. Hanseníase. In: Neves J. Doenças Infectuosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1981. p. 425.
6. DeGowin RL. A review of therapeutic and hemolytic of dapsone. Arch Intern Med 1967;120:242-48.
7. Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:212-13.
8. Doull JA, Wolcott RA. Treatment of leprosy. N Engl J Med 1956;254:20-25.
9. Edelson PJ et al. Dapsone, trimethoprim-sulfamethoxazole and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985l103:963.
10. Girard PM et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993;328: 1514-20.
11. Grollman A. The sulfonamides and related compounds. In: Grollman A. Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia: Lea & Ferbiger, 1952. p. 422.
12. Mills J et al. Dapsone treatment of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1057-60.
13. Osugue SA, Osugue JY. Hanseníase. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p.488.
14. Shepard CC. Chemotherapy of leprosy. Annu Rev Pharmacol 1969;9:37-50.
15. Weinstein L. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In: Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed, New York: McMillan, 1975. p. 1201.
16. WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report, series 675, 1982.

Outros Derivados Sulfurados

1. Harvey SC. Antiseptics and desinfectants; fungicides; ectoparasiticides. In: Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed., New York: McMillan, 1975. p. 987.
2. Mauri AC. Estudo geral dos antissépticos e desinfetantes. In: Corbet, CE. Elementos de Farmacodinâmica. São Paulo: Procienx, 1964. p. 721.
3. Prietro JG. Dermatologia. 4ª ed., Barcelona: Ed. Cientifico Medica, 1957. p. 85.
4. Rivitti EA. Fármacos de uso dermatológico. In: Valle LBS e col. Farmacologia Integrada. Rio de Janeiro:Atheneu, 1991. p. 845.
5. Sheter J. O enxofre na antiguidade. O enxofre na alquimia e na antiga química. Actas Ciba 1947;14:2-4.

Quinolonas

CAPÍTULO 22

CARACTERES GERAIS DAS QUINOLONAS

Histórico e Classificação

O termo quinolona foi utilizado, pela primeira vez, por Price e col., em 1949, ao descreverem um ácido carboxílico com a estrutura das quinoleínas e contendo um átomo de oxigênio (uma função cetona), obtido da degradação de certos alcaloides, não sendo reconhecida como uma droga com atividade biológica. Em 1962, Lesher e col., dos Laboratórios Sterling-Winthrop, EUA, noticiaram que, durante o processo de síntese da cloroquina, era produzida uma substância halogenada, a 7-cloroquinolina, a qual demonstrou alguma ação contra bactérias gram-negativas. A partir daí, foi descoberto o ácido nalidíxico, a primeira das substâncias atualmente conhecidas como quinolonas de uso clínico, e que mostrou ação bactericida contra bactérias gram-negativas. Após a descoberta do ácido nalidíxico, inúmeros derivados quinolônicos foram produzidos em laboratório, ocorrendo um grande avanço nesta classe de antimicrobianos a partir de 1980.

Na atualidade, considerando que foram descobertas quinolonas que diferem entre si por propriedades antimicrobianas e farmacocinéticas, estas drogas têm sido classificadas por gerações. É uma classificação controversa e algo confusa, uma vez que diversos autores utilizam diferentes critérios. Alguns só consideram as gerações de quinolonas a partir dos agentes fluorados, enquanto outros tomam por ponto de partida o ácido nalidíxico. Habitualmente, são considerados o espectro de ação e a farmacocinética das drogas para agrupá-las, além de sua constituição química. Neste texto, será seguida a classificação das gerações proposta por King e col. e por Ambrose e Owens Jr., com pequena modificação nas integrantes da quarta geração (Tabela 22.1). Só serão mencionadas as quinolonas existentes no Brasil e as com expectativa de serem comercializadas.

Mecanismo de Ação e Resistência

O cromossomo bacteriano é formado por uma única e longa molécula de ADN que, para poder situar-se no interior da célula ocupando

Tabela 22.1
Classificação das Quinolonas por Gerações

Primeira Geração	*Segunda Geração*		*Terceira Geração*	*Quarta Geração*
	Subgrupo A	*Subgrupo B*		
Ácido nalidíxico	Norfloxacino	Pefloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
Rosoxacino	Lomefloxacino	Ofloxacino	Gatifloxacino	Trovafloxacino
Ácido pipemídico		Ciprofloxacino	Gemifloxacino	Clinafloxacino
				Sitafloxacino

Fonte: Modificada de King DE et al. Am Fam Phys 2000;61:624; e Ambrose PG, Owens RC Jr. Semin Resp Crit Care Med 2000;21:19.

um espaço mínimo, encontra-se dobrado sobre si mesmo e superenrolado em espirais bem apertadas. A manutenção deste estado e a divisão, reunião das novas cadeias e enrolamento do novo ADN, ao ocorrer a replicação do cromossomo e a divisão celular, são controlados por meio de enzimas denominadas topoisomerases, entre as quais a topoisomerase II, também chamada ADN-girase e a topoisomerase IV.

Nas bactérias gram-negativas, o principal local de ação das quinolonas é a ADN-girase, enquanto, nos estafilococos e pneumococos, o local primário de ação é a topoisomerase IV, e, a ADN-girase, um local secundário. O mecanismo de ação bactericida das quinolonas resulta da inibição da ação das subunidades A da ADN-girase. Com isto, o ADN tem relaxadas suas espirais e passa a ocupar um espaço maior que o contido nos limites do corpo bacteriano. Além disso, as extremidades livres do ADN induzem a síntese descontrolada de ARN-mensageiro e de proteínas, a produção de exonucleases e a degradação cromossomial. Todos estes fatores conduzem à morte celular e explicam o mecanismo bactericida das quinolonas.

A ação bactericida de algumas quinolonas, como, por exemplo, o ácido nalidíxico e o norfloxacino, é abolida por drogas inibidoras da síntese proteica, como o cloranfenicol, ou inibidores do ARN-mensageiro, como a rifampicina. Essa interferência antagônica só ocorre parcialmente com o ofloxacino e o ciprofloxacino, o que sugere que estas quinolonas tenham mecanismos de ação adicionais diferentes das demais. As quinolonas são sinérgicas com a gentamicina ou a ceftazidima contra *Pseudomonas*.

A resistência adquirida às quinolonas tem sido observada entre os bacilos gram-negativos, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*. A resistência tem origem cromossômica, resultando de um processo de mutação em uma ou duas etapas, manifestando-se pela existência de ADN-girases modificadas que não sofrem inibição pelas drogas. Além desse mecanismo, a resistência pode resultar de modificações nos canais porínicos da membrana externa das bactérias, diminuindo a difusão das drogas para o interior da célula. Também é importante a existência de um mecanismo de efluxo que retira a droga do interior da célula bacteriana. Embora exista resistência cruzada entre as fluoroquinolonas, as novas quinolonas fluoradas mostram-se, habitualmente, ativas contra os microrganismos resistentes às antigas drogas. Em geral, consideram-se resistentes os microrganismos que apresentam concentração inibitória mínima superior a 4 mcg/ml.

Efeitos Adversos

As quinolonas são medicamentos de boa tolerância, sendo referidos efeitos adversos por 5% a 10% dos pacientes que as utilizam. Na maioria dos casos, as queixas relacionam-se à esfera digestiva, com náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. A possibilidade de colite pseudomembranosa existe, mas é muito rara.

Manifestações de hipersensibilidade não são comuns, mas podem surgir sob a forma de urticária, eosinofilia, erupções maculopapulares e febre. Eventualmente, são relatadas anormalidades em provas de função hepática, com elevação de transaminases. Leucopenia é, também, rara. Em alguns casos pode haver cristalúria, com o uso de doses elevadas do norfloxacino. Entretanto, é rara a ocorrência de lesão renal pelas quinolonas.

Esses quimioterápicos podem causar efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central, em frequência variável e dependente da dose. Manifestam-se por sonolência, cefaleia, insônia, tonteiras, fadiga, depressão e, por vezes, convulsão. Essas manifestações, em geral, são relatadas com o uso de doses elevadas e são mais frequentes em pacientes idosos e lactentes. A ação tóxica das quinolonas no sistema nervoso resulta, em parte, da inibição das respostas ao ácido gama-aminobutírico (GABA) nos receptores do GABA no tecido nervoso, sendo referido que o ciprofloxacino tem atividade antagonista parcial do GABA.

Em 2013, a FDA (*Food and Drug Administration*, EUA) determinou que nas bulas dessa classe de antimicrobianos constasse a advertência quanto à possibilidade de desenvolvimento de neuropatia periférica de início rápido, podendo perdurar por meses ou anos e, até mesmo, ser permanente. Não há diferença se administração é feita por via oral ou venosa, assim como não existem riscos iden-

tificados, como duração do tratamento ou idade do paciente. No caso de surgimento de qualquer manifestação de neuropatia (dor, queimação, fraqueza, parestesia, alteração na sensação do toque, dor ou temperatura e na percepção da posição do membro) a medicação dever ser substituída por outra classe de antimicrobiano, se o caso permitir. As fluorquinolonas possuem ação bloqueadora neuromuscular, não devendo ser prescritas para portadores de miastenia *gravis*.

As quinolonas trifluoradas (temafloxacino, tosufloxacino, trovafloxacino) e as bi-halogenadas (clinafloxacino, esparfloxacino, lomefloxacino, difloxacino, fleroxacino) apresentam maior toxicidade do que as monofluoradas ou as que não têm flúor na molécula. Assim, fototoxicidade, com o escurecimento da pele e o surgimento de eritemas à exposição à luz solar, é ocorrência frequente com o uso prolongado das fluoroquinolonas; no entanto, esse paraefeito é especialmente observado com as quinolonas bi-halogenadas. Por outro lado, alterações hepáticas têm sido mais observadas com as trifluorquinolonas, o que resultou em sua retirada ou na limitação de seu uso clínico.

O temafloxacino foi retirado do comércio nos Estados Unidos da América e em outros países devido à ocorrência, em proporção inesperada, de efeitos adversos caracterizados por hipoglicemia, hemólise, insuficiência renal, insuficiência hepática, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. É a chamada síndrome do temafloxacino. Casos de insuficiência hepática, com morte de alguns pacientes, foram observados após o lançamento comercial do trovafloxacino, o que resultou na recomendação da droga só ser utilizada em situações especiais, sob absoluta indicação e vigilância médica. O grepafloxacino também teve sua comercialização suspensa devido à toxicidade cardíaca com prolongamento do intervalo QT e taquiarritmia ventricular, quadro clínico conhecido como *torsades de pointes*. Dentre as quinolonas, as substâncias com maior potencial de causar o prolongamento do intervalo QT são o esparfloxacino e o grepafloxacino. Esse efeito é menor com o moxifloxacino, o gatifloxacino e o gemifloxacino e, praticamente, ausente com o ciprofloxacino, o levofloxacino e o ofloxacino.

As quinolonas depositam-se no tecido cartilaginoso de animais em crescimento. Administradas em doses elevadas a cães em desenvolvimento (filhotes), estas drogas causam erosão das cartilagens e lesão permanente das articulações. Em seres humanos, o emprego destes fármacos, por vezes, é acompanhado de artralgia de intensidade variável e reversível com a retirada das drogas. Devido ao risco potencial de estes medicamentos causarem lesões articulares e interferirem no crescimento ósseo, as quinolonas não são recomendadas para a administração a crianças e adolescentes (pacientes menores de 18 anos) ou em mulheres grávidas e nutrizes. Contudo, mais recentemente, vem sendo demonstrada a segurança do emprego dessas drogas na infância e adolescência, não se observando distúrbios morfológicos ou do crescimento em crianças medicadas com estas substâncias. Assim, Adam e outros autores (Green; Jafri e McCracken Jr; Schaad e col.) verificaram que o emprego das quinolonas em doses terapêuticas não foi acompanhado de artropatias em crianças. E admitem que a alteração articular associada ao uso das quinolonas em animais jovens não ocorre em seres humanos devido às diferenças entre as espécies. Também não tem sido observado maior risco de prematuridade ou aborto espontâneo ou alterações teratogênicas em fetos e recém-nascidos, em resultado do uso destes fármacos em gestantes (Berkovitch e col.; Loebstein e col.; Schaefer e col.). Dessa maneira, na atualidade, as quinolonas podem ser utilizadas para o tratamento de infecções em crianças e gestantes nas quais existe indicação precisa, tais como infecções por *P. aeruginosa* em crianças com fibrose cística, infecção intestinal por patógenos resistentes, infecção urinária e sepse por bacilos gram-negativos de selecionada resistência, osteomielites estafilocócicas, infecções do sistema nervoso por bacilos gram-negativos e estafilococos, infecção intestinal por salmonelas, shigelas e *E. coli*, otite média supurativa crônica causada pela *P. aeruginosa*.

As fluoroquinolonas, especialmente (mas não unicamente) o pefloxacino, podem causar tendinite e ruptura de tendões, especialmente do tendão-de-Aquiles, mesmo em cursos terapêuticos de curta duração. Os enfermos

queixam-se de dor e dificuldade em mobilizar o local, que apresenta sinais inflamatórios. A patogenia deste paraefeito não é adequadamente conhecida, mas provavelmente resulta de um efeito tóxico vascular, causando isquemia em um local com vascularização deficiente, como são os tendões. Assim, a ruptura do tendão-de-Aquiles frequentemente ocorre 2 a 3 cm acima da inserção no calcâneo, local relativamente avascular (Harrell). A ruptura de tendões e a tendinite são mais frequentes em homens, em idosos, em obesos e em pessoas que utilizam ou utilizaram corticosteroides. A evolução clínica dos pacientes que apresentam tendinite é favorável, embora a sintomatologia possa persistir por mais de dois meses. Os pacientes devem ser alertados para não fazer esforço físico e suspender o uso do medicamento se surgirem sinais de dor e inflamação em tendões.

Algumas quinolonas, especialmente o norfloxacino e o ciprofloxacino, interferem no metabolismo hepático da teofilina, aumentando a concentração sérica dessa droga, e podem causar intoxicação, manifestada por náuseas, vômitos, taquicardia, agitação e convulsão, se utilizadas em conjunto. A interação ocorre também com a varfarina, e pode levar a sangramentos. A absorção das quinolonas por via oral é prejudicada quando administradas juntamente com antiácidos contendo magnésio, cálcio e alumínio, reduzindo-se, acentuadamente, sua concentração sérica. Os inibidores H2, do tipo da ranitidina e da cimetidina, não interferem na farmacocinética desses quimioterápicos.

QUINOLONAS DA PRIMEIRA GERAÇÃO (ANTIGAS QUINOLONAS)

São quinolonas da primeira geração, aquelas com ação antimicrobiana sobre as enterobactérias, com limitada ação antipseudomonas, sem atividade contra bactérias gram-positivas e com ação terapêutica somente em vias urinárias e no intestino. A este grupo pertencem o ácido nalidíxico e drogas análogas (ácido pipemídico, rosoxacino).

Ácido Nalidíxico

Sintetizado em 1962, o ácido nalidíxico apresenta ação antibacteriana somente contra os bacilos gram-negativos entéricos, especialmente *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*. Contudo, durante o uso da droga, no tratamento de infecções por estes microrganismos, não é raro o surgimento de resistência bacteriana. Essa quinolona é quase totalmente absorvida por via oral. Após a absorção, sofre alta ligação às proteínas séricas (95%) e metabolização hepática, originando diferentes compostos que mantêm a atividade antimicrobiana. A droga e seus metabólitos são prontamente eliminados pelos rins, não atingindo níveis tissulares com ação antimicrobiana, exceto nas vias urinárias baixas, onde exerce ação contra as bactérias aí localizadas. Parte é eliminada pela bile. O ácido nalidíxico não se concentra adequadamente no líquido prostático; por isso, não exerce ação terapêutica nas prostatites. Em pacientes com insuficiência renal, não ocorre acúmulo, porque aumenta a excreção biliar e fecal deste quimioterápico.

O ácido nalidíxico causa, com certa frequência, náuseas, vômitos, tonteira, dificuldade de acomodação visual, insônia, excitabilidade, prurido, erupções cutâneas e dor abdominal. Mais raramente, pode provocar reações neurológicas reversíveis, caracterizadas por cefaleia, vertigens, convulsões e psicose. As crianças são mais suscetíveis a apresentar esses efeitos adversos, e não é aconselhável o uso do medicamento em crianças abaixo de um ano de idade, em indivíduos com doenças neurológicas, em gestantes e em nutrizes (a droga elimina-se pelo leite). Em doses elevadas, causa hiperglicemia e convulsões. Muito raramente, são descritos casos em que ocorreu hepatotoxicidade deste medicamento. A droga já foi intensamente utilizada na terapêutica de infecções urinárias de crianças, não se observando queixas mais frequentes de artropatias ou distúrbios de crescimento nestas crianças do que naquelas que não receberam a droga.

O ácido nalidíxico é indicado no tratamento de infecções urinárias causadas por enterobactérias. É utilizado na dose de 1 g a cada seis horas para adultos, durante uma ou duas semanas. Pode ser usado na profilaxia da

infecção urinária recidivante, mas não é medicamento de escolha com esta finalidade pelo incômodo das tomadas fracionadas da droga. Já foi empregado, também, na terapêutica da infecção intestinal por shigelas. Atualmente, o uso do ácido nalidíxico está superado, devido ao desenvolvimento de outras quinolonas de administração mais facilitada.

O ácido nalidíxico é comercializado em comprimidos com 500 mg e em suspensão com 250 mg/5 ml, na especialidade farmacêutica Wintomylon® (Sanofi-Aventis).

Rosoxacino

O rosoxacino apresenta atividade bactericida sobre os germes gram-negativos e estafilococos, mas sua utilidade clínica concentra-se no tratamento da infecção gonocócica uretral masculina e feminina. Administrada por via oral, a droga é facilmente absorvida, ligando-se às proteínas em 70%. Estudos em animais revelam que atinge concentrações no líquido prostático. Elimina-se pela urina, na maior parte sob a forma de metabólitos.

O rosoxacino é utilizado, essencialmente, no tratamento da uretrite gonocócica em dose única de 300 mg, referindo-se índices de cura em torno de 90%, tanto no homem como na mulher. Apresenta intolerância em vários pacientes, que se queixam de sensação vertiginosa, sonolência, náuseas e eventualmente vômitos. O rosoxacino era apresentado em cápsulas contendo 150 mg na especialidade farmacêutica Eradacil® (Sanofi-Aventis), mas não consta mais da relação de medicamentos do Ministério da Saúde do Brasil.

Ácido Pipemídico

O ácido pipemídico foi introduzido em 1974 e apresenta as mesmas propriedades antimicrobianas do ácido nalidíxico, porém com maior potência. Ademais, tem alguma atividade contra *P. aeruginosa* e é capaz de agir contra este microrganismo, situado nas vias urinárias baixas. Sua absorção, distribuição e eliminação são semelhantes às do ácido nalidíxico, mas tem farmacocinética mais favorável, pois pode ser administrado de 12/12 horas, por ser capaz de manter níveis com ação antimicrobiana nas vias urinárias por 12 horas. Liga-se pouco às proteínas séricas (30%). Difunde-se pouco nos tecidos e líquidos orgânicos, mas no fluido prostático atinge níveis bacteriologicamente ativos. Sofre pequena metabolização no organismo, eliminando-se principalmente por via urinária, na maior parte sob a forma inalterada. É excretado, em parte, pela bile e pelas fezes. Em pacientes com insuficiência renal, não há necessidade de ajustes no esquema de doses. A droga é dialisável por hemodiálise em 90%.

O ácido pipemídico é bem tolerado por via oral, com mínimos efeitos colaterais de náuseas, vômitos, anorexia, pirose, dor epigástrica e reações cutâneas de natureza alérgica. Muito raramente, têm sido descritas manifestações de toxicidade neurológica, com cefaleia, diplopia, insônia, excitabilidade, confusão mental e ataxia, reversíveis com a suspensão do medicamento. Estudos realizados em animais não mostraram efeitos teratogênicos desta substância.

O ácido pipemídico é uma opção para o tratamento da cistite comunitária por bactérias gram-negativas. Seu emprego clínico em prostatites agudas causadas pela *E. coli* é acompanhado de bons resultados terapêuticos. Essa droga caracteriza-se por sua boa tolerância, baixa frequência de efeitos adversos e baixo custo. É utilizada, em adultos, na dose de 400 mg, de 12/12 horas, por via oral, de preferência após alimentação. Em infecções urinárias agudas e crônicas, é recomendado por sete a 10 dias. Na prostatite aguda, a duração do tratamento deve ser prolongada pelo menos por um mês.

O ácido pipemídico é comercializado na especialidade farmacêutica de referência Pipurol® (Zambon), em cápsulas com 200 mg e 400 mg e em xarope com 200 mg/5 ml, e em medicamentos similares.

QUINOLONAS DA SEGUNDA GERAÇÃO

As quinolonas da segunda geração inauguram as quinolonas fluoradas e caracterizam-se por terem elevada potência antimicrobiana contra os cocos e bacilos gram-negativos, moderada ou potente ação contra a *P. aeruginosa*,

atividade contra estafilococos sensíveis à oxacilina e, com exceção do norfloxacino, exercem ação terapêutica sistêmica, pois atingem concentrações ativas nos líquidos e tecidos orgânicos. Não têm atividade antimicrobiana regular contra os estreptococos, pneumococos, enterococos e bacilos gram-positivos, nem sobre os anaeróbios. As quinolonas da segunda geração podem ser subdivididas em dois subgrupos: o primeiro inclui o norfloxacino e o lomefloxacino, disponíveis somente para uso oral e com pequena atividade terapêutica sistêmica, dirigidos principalmente às infecções urinárias e intestinais; o segundo grupo inclui o pefloxacino, o ofloxacino e o ciprofloxacino, disponíveis para uso oral e intravenoso, e úteis no tratamento de infecções sistêmicas causadas por bactérias sensíveis.

Embora o lomefloxacino atinja concentração nos pulmões e no intestino, sua indicação clínica é voltada para as infecções em vias urinárias, local onde apresentam maior concentração. O norfloxacino, por ser pouco absorvido por via oral, só atinge concentração em vias urinárias e no intestino; mas no fluido prostático atinge níveis bacteriologicamente ativos.

Embora existam diferenças na potência antimicrobiana entre o ofloxacino, o pefloxacino e o ciprofloxacino, na prática clínica, há uma correspondência entre elas. Os resultados terapêuticos nos processos infecciosos causados por enterobactérias, hemófilos, gonococos e estafilococos são similares, qualquer que seja a quinolona desse grupo utilizada. A exceção é a *Pseudomonas aeruginosa*, contra a qual a potência do ciprofloxacino suplanta a das demais. Nas infecções sistêmicas pela *P. aeruginosa,* o ciprofloxacino oferece maior segurança de êxito e deve ser utilizado preferencialmente. Uma outra diferença entre a atividade das quinolonas desse grupo são as infecções por micobactérias, nas quais a ação do ofloxacino é mais vantajosa.

Recentemente, no Brasil, as apresentações orais de pefloxacino e de lomefloxacino foram retiradas do comércio farmacêutico.

Norfloxacino

O norfloxacino foi a primeira piperazinil-fluoroquinolona descoberta e lançada para uso clínico em 1977. Apresenta como núcleo central o anel quinolônico e, como as demais quinolonas fluoradas, tem o átomo de flúor ligado ao carbono 6 da molécula, responsável por sua elevada ação contra os bacilos gram-negativos. Além disso, tem um grupamento piperazínico ligado ao carbono 7, o que lhe confere alguma atividade contra a *P. aeruginosa*.

O norfloxacino é ativo contra *Escherichia coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Proteus, Enterobacter, Yersinia, Morganella, Citrobacter* e outras enterobactérias. As *Serratia* e *Providencia* são menos sensíveis e é pouco potente contra *P. aeruginosa*. É também ativo contra *N. meningitidis, N. gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Moraxella catarrhalis, Campylobacter, Vibrio cholerae, V. parahaemolyticus, Pasteurella multocida, Eikenella* e *Aeromonas*. O norfloxacino não apresenta boa ação contra *Pseudomonas cepacia, S. maltophilia, Brucella* e *Gardnerella vaginalis*, nem sobre as bactérias anaeróbias. Não atua contra as bactérias gram-positivas, exceto os estafilococos coagulase-positivos e negativos que podem se mostrar sensíveis.

O norfloxacino é a fluoroquinolona que apresenta farmacocinética menos favorável, só sendo absorvido por via oral em 30% a 40% da dose administrada. Devido à sua pequena solubilidade em soluções com pH 7,0, a droga não é disponível para uso parenteral.

Em resultado de sua pequena absorção por via oral, o norfloxacino proporciona níveis sanguíneos pouco elevados. Não apresenta boa difusão e concentração nos tecidos, registrando-se níveis nas amígdalas e membranas dos seios da face correspondentes a 35% a 40% da concentração sanguínea. Entretanto, atinge elevada concentração no parênquima renal e nas vias urinárias, encontrando-se níveis nos rins entre quatro e 12 vezes maiores que os do sangue e nas vias urinárias, cerca de 100 a 300 vezes superiores aos do sangue. A droga também atinge concentração na bile três a sete vezes superior à do sangue e, com o uso de doses terapêuticas, alcança a concentração na próstata suficiente para o tratamento de prostatites pela *E. coli*, mas não pela *P. aeruginosa*.

O norfloxacino sofre metabolização parcial no fígado, em torno de 20%. A droga e seus metabólitos são eliminados por via renal, prin-

cipalmente por secreção tubular, recuperando-se na urina como droga ativa cerca de 30% da dose administrada. A porção não absorvida do medicamento é eliminada junto com as fezes, recuperando-se mais de 50% da dose administrada na matéria fecal. Os níveis nas fezes superam a concentração inibitória sobre a microbiota gram-negativa aeróbia entérica.

A principal indicação clínica do norfloxacino é o tratamento de infecções das vias urinárias inferiores. Devido à sua elevada concentração no rim e em vias urinárias, a droga apresenta alta eficácia terapêutica em cistites agudas, com a dose de 400 mg, de 12/12 horas, por um prazo de três dias. O norfloxacino também se mostra útil na profilaxia de infecções urinárias recorrentes (exceto na gestante) utilizada em uma única dose após o coito, quando há relação estrita entre a recorrência e o ato sexual. Infelizmente, é crescente a resistência às quinolonas da *E. coli*, principal patógeno causador de infecções urinárias.

Outra indicação clínica do norfloxacino é o tratamento de prostatites agudas e crônicas, primariamente, causadas pela *E. coli*. Empregando-se a dose de 400 mg, de 12/12 horas, durante quatro a seis semanas, o índice de cura é, em geral, superior ao obtido com a associação do sulfametoxazol com trimetoprima. Nos casos de prostatite causada pela *P. aeruginosa* ou pelos enterococos, o tratamento não costuma ser eficaz.

Uma terceira indicação para o uso do norfloxacino é a gonorreia. Empregada na dose única de 800 mg, a droga é eficaz no tratamento da uretrite e da cervicite gonocócica, agindo, inclusive, contra o gonococo produtor de penicilinase. Provavelmente, a eficácia é também adequada na proctite causada pelo gonococo. Também aqui, a eficácia vem diminuindo nas principais cidades brasileiras, devido à crescente resistência do gonococo às quinolonas. O norfloxacino não apresenta atividade terapêutica nas uretrites não gonocócicas causadas por clamídias e ureaplasmas. Também não é ativo contra o *Treponema pallidum,* causador da sífilis. Entretanto, é possível sua ação contra o *Haemophilus ducreyi* causador do cancroide.

A última indicação terapêutica do norfloxacino consiste nas infecções gastrintestinais, em adultos, causadas por *Salmonella, Shigella* e *E. coli*. O tratamento está indicado nas diarreias crônicas ou nas diarreias agudas em pacientes imunocomprometidos e na senescência. É, também, indicado na diarreia dos viajantes. Existem relatos de sua eficácia no tratamento da febre tifoide, usado na dose de 400 mg, de 12/12 horas, durante sete dias. Possivelmente esse fármaco tem utilidade no tratamento de portadores da *Salmonella typhi*, devido à sua concentração na bile.

Quanto às indicações como profilático, o norfloxacino tem sido considerado como uma importante alternativa ao emprego da associação do sulfametoxazol com trimetoprima na profilaxia de infecções por germes gram-negativos em pacientes neutropênicos. O norfloxacino reduz, de maneira significativa, a ocorrência de bacteriemias por enterobactérias, oferecendo a vantagem de sua ação sobre a *P. aeruginosa*, sem causar modificação na flora anaeróbia intestinal. Com a finalidade profilática, o norfloxacino é recomendado na dose de 400 mg, de 8/8 ou 12/12 horas, em pacientes com leucemia na vigência de neutropenia consequente à quimioterapia antineoplásica.

Os efeitos adversos com o uso do norfloxacino são os mesmos referidos para as quinolonas em geral, apresentados ao início deste capítulo.

O norfloxacino é comercializado no Brasil em apresentação genérica (Norfloxacina®) e na especialidade farmacêutica de referência Floxacin® (Merck Sharp Dohme) e em vários medicamentos similares em comprimidos com 400 mg.

Ofloxacino

O ofloxacino, comunicado em 1980, tem espectro de ação similar ao de outras fluoroquinolonas da terceira geração, mostrando ação antimicrobiana contra bacilos gram-negativos entéricos, hemófilos, neissérias e estafilococos. Sua potência antimicrobiana é menor que a do ciprofloxacino; entretanto, não há diferença na eficácia clínica do ofloxacino, comparativamente às demais quinolonas, exceto contra a *P. aeruginosa*, onde o ciprofloxacino tem maior eficácia. Por outro lado, o ofloxacino é a quinolona em uso clínico que

mostra maior atividade contra *Mycobacterium tuberculosis, M. leprae* e micobactérias atípicas.

O ofloxacino é rápida e quase completamente absorvido por via oral, apresentando melhor absorção do que o ciprofloxacino e comparável à do pefloxacino. Sua biodisponibilidade por via oral é próxima de 100%. Os alimentos não interferem em sua absorção, mas os antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio o fazem. A droga apresenta a meia-vida de cinco a sete horas. O ofloxacino é, também, administrado por via IV, não havendo diferença importante nos níveis séricos obtidos comparativamente com a via oral. Esta quinolona difunde-se amplamente pelos tecidos e líquidos orgânicos, provocando concentrações terapêuticas nas amígdalas, seios maxilares, ouvidos, gânglios linfáticos, pulmões, pele e tecido subcutâneo, fígado, pâncreas, saliva, secreção brônquica, bile, próstata e aparelho geniturinário. Atravessa a barreira hemoliquórica, mesmo na ausência de inflamação meníngea, atingindo níveis no liquor correspondentes a cerca de 50% a 60% dos existentes no sangue, o que é adequado para o tratamento de meningoencefalites por meningococo, hemófilo e enterobactérias.

O ofloxacino é a quinolona que apresenta menor metabolização hepática, correspondendo a somente 5% da dose administrada. Sua eliminação se faz por via renal, e é excretado na urina em 70% a 90% como droga inalterada. Por isso, em pacientes com insuficiência renal, o ofloxacino dever ter sua dose ajustada. Esta quinolona não é removível por hemodiálise ou diálise peritoneal.

As indicações clínicas do ofloxacino acompanham as referidas para o pefloxacino. O ofloxacino tem-se mostrado eficaz no tratamento de cervicites e uretrites por clamídias, constituindo-se em uma nova droga alternativa para o tratamento da tuberculose, da hanseníase e sendo útil no tratamento da micobacteriose sistêmica provocada pelo *M. avium-intracelullare*. No item sobre claritromicina do Capítulo 16 e no item sobre etambutol do Capítulo 25, descreve-se o emprego do ofloxacino nesta infecção.

Os efeitos adversos com o uso do ofloxacino são semelhantes aos relatados para as demais quinolonas. Não apresenta interação que tenha significado clínico com a teofilina e a cafeína. Como as demais quinolonas, o ofloxacino não é recomendado para pacientes com menos de 17 anos, nem em gestantes e nutrizes, pelos motivos expostos na parte geral deste capítulo.

O ofloxacino é, habitualmente, utilizado na dose de 200 a 400 mg, de 12/12 horas, para a terapêutica das infecções respiratórias, urinárias, dermatológicas, biliares, ginecológicas e entéricas causadas pelos germes sensíveis. Na uretrite gonocócica, é recomendado na dose única de 400 mg, enquanto nas uretrites por clamídias é usado na dose de 200 mg, de 12/12 horas, durante nove dias. Nas infecções urinárias, a dose de 200 mg, de 12/12 horas, durante três dias, oferece índice de cura superior a 90%. Na tuberculose, têm sido obtidos resultados favoráveis na dose única diária de 300 mg, durante seis a oito meses, em associação com outras drogas antituberculosas.

O ofloxacino consta da RENAME e já foi comercializado no Brasil na especialidade farmacêutica de referência Floxtat® (Janssen Cilag) em comprimidos com 400 mg, mas sua produção foi suspensa por esse laboratório. Contudo, essa quinolona é disponível em medicamentos similares em comprimidos e em solução de uso ocular.

Ciprofloxacino

O ciprofloxacino, descoberto em 1983, constitui a mais potente quinolona contra microrganismos gram-negativos, mostrando-se quatro a oito vezes mais ativo que o norfloxacino contra enterobactérias e pseudomonas. Tem ação contra estafilococos, exceto os meticilinorresistentes, mas é pequena sua ação contra estreptococos. Também não tem ação contra anaeróbios e não apresenta eficácia regular nas infecções por clamídias, legionelas e micoplasmas. Entretanto, exerce alguma ação contra o *Mycobacterium tuberculosis* e contra micobactérias atípicas, podendo constituir-se numa nova alternativa na terapêutica de infecções por este microrganismos. Embora apresente menor concentração inibitória contra enterobactérias, hemófilos e neissérias comparativamente com outras fluoroquinolonas, clinicamente existe equivalência na eficácia do

ciprofloxacino e das demais quinolonas da terceira geração, exceto nas infecções sistêmicas e prostáticas causadas pela *P. aeruginosa*, em que se prefere o uso do ciprofloxacino, devido à sua potência mais diferenciada.

O ciprofloxacino é administrado por via oral e intravenosa. Por via oral, são absorvidos cerca de 70% da dose administrada. Comparativamente com o ofloxacino e o pefloxacino, o ciprofloxacino tem menor absorção por via oral, e é necessário administrar doses mais elevadas para ser atingido o nível terapêutico. Como ocorre com outras quinolonas fluoradas, os alimentos não interferem na absorção oral do ciprofloxacino, mas o uso concomitante de antiácidos contendo alumínio, cálcio e magnésio reduz, acentuadamente, a absorção deste medicamento. Por via IV, uma dose de 400 mg proporciona níveis séricos semelhantes aos conseguidos com a dose de 750 mg por via oral. Sua meia-vida é de quatro horas e sua ligação às proteínas séricas situa-se entre 20% e 30%.

A distribuição do ciprofloxacino se faz por diferentes líquidos e tecidos orgânicos, atingindo concentração terapêutica em amígdalas, gânglios linfáticos, secreção brônquica, pulmões, saliva, pele e tecido subcutâneo, fígado, pâncreas, músculos, aparelho genital feminino, ossos, próstata, sêmen e aparelho renal. Atinge concentração na bile quatro a 12 vezes maior do que a concentração sanguínea. Administrada na dose de 1 g, por via oral, provoca nível no humor aquoso suficiente para agir contra patógenos gram-negativos contaminantes de cirurgia de catarata. Atravessa a barreira hemoliquórica em quantidades variáveis; são referidas concentrações liquóricas correspondentes a 5% a 40% da concentração sanguínea. Após uma dose de 200 mg, por via IV, em pacientes com meningite, o nível deste fármaco no liquor é suficiente para o combate a meningococo, hemófilo e enterobactérias, mas pode ser inadequado para o tratamento de infecções pela *P. aeruginosa* e por estafilococos e pneumococos. A terapêutica de infecções do sistema nervoso central pelo ciprofloxacino pode ser inadequada quando o grau de inflamação das meninges é pequeno. Como as demais fluoroquinolonas, o ciprofloxacino penetra em macrófagos e polimorfonucleares.

O ciprofloxacino é metabolizado em 10% a 20%, eliminando-se por via urinária, principalmente, como droga natural. Em pacientes com insuficiência renal, a administração do ciprofloxacino deve ser ajustada. Pequena porção (cerca de 15%) da dose administrada por via oral é eliminada nas fezes, principalmente devido à parte não absorvida.

O ciprofloxacino interage com a teofilina, podendo haver manifestações clínicas resultantes da elevação dos níveis séricos da teofilina (náuseas, vômitos, convulsões). Não é aconselhável o uso concomitante destas drogas.

O ciprofloxacino está indicado para o tratamento de infecções por enterobactérias, estafilococos, hemófilos, neissérias e *P. aeruginosa*. Seu uso clínico revela alta eficácia no tratamento da gonorreia, em infecções urinárias altas e baixas, prostatites, febre tifoide, salmoneloses, shigeloses, infecções respiratórias por hemófilos e enterobactérias e em infecções biliares, osteomielites e infecções urinárias, pulmonares biliares e cutâneas causadas pela *P. aeruginosa*. Bons resultados são referidos com o emprego da droga na terapêutica da pneumonia e da otite externa maligna causadas pela *P. aeruginosa*, com o tratamento mantido por seis semanas. Em pacientes com meningites por enterobactérias e pseudomonas, resultados favoráveis foram relatados em 80% dos casos tratados por via IV. A eficácia de seu emprego em pacientes com legionelose é inconstante. O ciprofloxacino não se mostrou eficaz na terapêutica da malária por *Plasmodium falciparum*, mesmo utilizado na elevada dose de 750 mg, a cada 12 horas por via oral. Por outro lado, é uma alternativa na terapêutica da endocardite estafilocócica, associada com a rifampicina. Pode também se constituir em uma opção para o tratamento de infecções por micobactérias, particularmente as micobacterioses atípicas.

Habitualmente, o ciprofloxacino é utilizado na dose de 500 mg, de 12/12 horas, por via oral. Em infecções de maior gravidade ou localizadas em sítios onde a droga atinge menor concentração, como nas meningites, prostatite e fibrose cística, a dose pode ser aumentada para 750 mg a 1.000 mg, a cada 12 horas. Por via IV, o fármaco é indicado em infecções graves ou naqueles pacientes que não podem ingerir. A dose recomendada é de 200 mg, para

as infecções urinárias, e de 300 mg, para infecções respiratórias e pélvicas, repetida a cada 12 horas. Para infecções sistêmicas de maior gravidade (sepse, infecção intra-abdominal, meningites), é recomendada a dose de 400 mg, de 8/8 horas, em uso intravenoso. A droga deve ser dissolvida em 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% ou soro glicosado e administrada gota a gota por um período de 30 minutos.

Na terapêutica da gonorreia (uretrite, proctite), o ciprofloxacino é eficaz na dose única de 250 mg a 500 mg, por via oral. Ao contrário, esta quinolona, frequentemente, mostra-se eficiente na uretrite por clamídia, mesmo ao ser usada na dose de 750 mg ou 1 g, por via oral, de 12/12 horas, durante sete dias. No cancroide, a droga costuma ser eficaz na dose de 500 mg, de 12/12 horas, durante sete dias. Para a erradicação do meningococo da orofaringe, é recomendada na dose de 250 mg a 500 mg, a cada 12 horas, durante três dias. Na terapêutica da endocardite estafilocócica, tem sido utilizada na dose, por via oral, de 750 mg, de 12/12 horas, durante pelo menos 28 dias, associada com 300 mg de rifampicina, de 12/12 horas, via oral, pelo mesmo prazo.

O ciprofloxacino apresenta os mesmos efeitos colaterais referidos para as quinolonas, na parte geral deste capítulo. Essa quinolona tem sido utilizada na terapêutica de infecções por *P. aeruginosa* em crianças com fibrose cística, sem causar alterações articulares ou hepáticas nas crianças tratadas. Eventuais descrições de tendinite ou artropatia não contraindicam o uso da droga em situações clínicas bem definidas.

O ciprofloxacino faz parte da RENAME e está disponível nos centros governamentais de atenção à saúde. É comercializado em apresentação genérica (Cloridrato de Ciprofloxacino®) e na especialidade farmacêutica de referência Cipro® (Bayer), em comprimidos com 250 mg e 500 mg e em frascos com solução injetável de 100 ml com 200 mg e de 200 ml com 400 mg, para administração intravenosa. Encontra-se também disponível nas mesmas apresentações genéricas e de referência em bisnagas com pomada oftálmica e em frascos com solução oftálmica. Existem vários medicamentos similares com diferentes formas de apresentação do ciprofloxacino.

QUINOLONAS DA TERCEIRA GERAÇÃO

As quinolonas da terceira geração incluem substâncias que, a par de sua atividade terapêutica em infecções sistêmicas por microrganismos gram-negativos, agem, também, contra bactérias gram-positivas, incluindo os estreptococos hemolíticos e o pneumococo e as bactérias atípicas. São chamadas quinolonas respiratórias, por agirem em patógenos mais frequentemente causadores de infecções respiratórias, quais sejam pneumococos, hemófilos e clamídias, legionelas e micoplasmas. São representadas, no Brasil, pelo levofloxacino e o gemifloxacino. O gatifloxacino em apresentação oral foi retirado do Brasil devido à possibilidadade maior de causar hipoglicemia grave; mas, o fármaco é disponível em solução oftálmica.

Levofloxacino

O levofloxacino, introduzido em 1986, foi a primeira das quinolonas da terceira geração introduzidas para uso clínico. Sua constituição química, com um anel piperazínico metilado na posição 7, permite ter atividade contra bactérias gram-negativas, como as da segunda geração, e também contra microrganismos gram-positivos, além de aumentar sua potência contra as bactérias atípicas. Ademais, sua meia-vida é prolongada, possibilitando seu emprego em dose única diária.

O espectro de ação do levofloxacino abrange bactérias gram-positivas e gram-negativas, mostrando ação contra *E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter* e outras enterobactérias, hemófilos, gonococo, meningococo, *Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia, Streptococcus pyogenes* e outros estreptococos dos grupos A e G, *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos. Sua potência antimicrobiana é, pelo menos, duas vezes maior que a do ofloxacino. Apresenta elevada atividade contra os patógenos atípicos, agindo contra *Chlamydia, Legionella* e *Mycoplasma* em baixa concentração. É, ainda, ativo contra o *Mycobacterium tuberculosis, M. avium-in-*

tracellulare, M. leprae e contra o *Helicobacter pylori*. Sua potência contra a *P. aeruginosa* é inferior à do ciprofloxacino e não apresenta ação antimicrobiana constante contra as bactérias anaeróbias gram-negativas. Como ocorre com outras quinolonas, não tem ação sustentada contra enterococos. Exerce efeito pós-antibiótico contra microrganismos gram-positivos por três a quatro horas e contra os gram-negativos por uma a três horas.

A absorção do levofloxacino por via oral é completa, tendo a biodisponibilidade de 99% e atingindo concentração sanguínea similar à administração por via IV. Os alimentos não interferem na sua absorção, mas, como ocorre com as demais fluoroquinolonas, os antiácidos orais contendo alumínio, magnésio e cálcio e o sucralfato reduzem a absorção da droga. Portanto, o levofloxacino só deve ser administrado duas horas após as tomadas destes medicamentos. Não há interação dessa quinolona com a teofilina ou a cafeína. A meia-vida sérica do levofloxacino é de seis a oito horas e sua ligação proteica é de 30%. Esse fármaco difunde-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, chegando à concentração terapêutica nos pulmões, epitélio respiratório, vias aéreas superiores, fígado, vias urinárias, próstata, osso, testículo, sêmen, bile, pele e aparelho genital feminino. Não atinge concentração terapêutica no líquido cefalorraquidiano. No interior de células fagocitárias, sua concentração é elevada. Sua excreção se faz, principalmente, pela urina, onde são eliminados 65% da dose administrada, na maior parte sem sofrer metabolização. Nos pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* da creatinina – CC 20 a 50 ml/min), é recomendável reduzir a dose do levofloxacino em 50% e, nos com insuficiência renal grave, (CC inferior a 20 ml/min), a dose deve ser reduzida para 25% da dose usual. Esta quinolona não é retirada pela diálise peritoneal, nem por hemodiálise.

O levofloxacino está indicado no tratamento de infecções respiratórias comunitárias como monoterapia, considerando sua ação antimicrobiana contra os patógenos mais frequentemente encontrados na etiologia destas infecções. Assim, tem indicação na otite média purulenta, nas sinusites bacterianas, na agudização bacteriana da bronquite crônica, na pneumonia lobar e na broncopneumonia, nas pneumonias intersticiais causadas por clamídias e micoplasmas e na infecção pulmonar por legionela. Tem prescrição, ainda, nas infecções urinárias altas e baixas, na blenorragia, na prostatite bacteriana aguda e crônica, na febre tifoide e em infecções da pele e tecido celular subcutâneo. Pode ser utilizado no tratamento de infecções intra-abdominais, tais como peritonites, abscesso hepático e subfrênico, apendicite supurada, em associação com drogas ativas contra o *Bacteroides fragilis* e outros anaeróbios intestinais. São necessários maiores estudos sobre a eficácia do levofloxacino na terapia de endocardites e das osteomielites causadas por microrganismos sensíveis.

O levofloxacino é administrado em pacientes adultos na dose de 500 mg, em uma única tomada ao dia, seja por via oral ou por via IV, e esta via só está indicada em casos de maior gravidade ou quando o paciente não pode ser medicado por via oral. Logo que possível, o tratamento deve continuar com a mesma dose por via oral. Na pneumonia comunitária, é recomendável o emprego da dose 750 mg, a fim de garantir adequada concentração terapêutica no parênquima pulmonar. Nas infecções do trato urinário, a droga pode ser utilizada na dose de 250 mg, uma vez ao dia. A administração do levofloxacino em crianças e em gestantes deve seguir as recomendações referidas na parte geral deste capítulo.

Os efeitos adversos observados com o levofloxacino são aqueles referidos na parte geral deste capítulo. A ocorrência de prolongamento do intervalo Q-T não é frequente, nem a presença de alterações hepáticas. Como ocorre com outras fluoroquinolonas, é possível a indução de tendinite e a ruptura de tendões com o uso deste fármaco, sobretudo em pacientes obesos, homens idosos ou em uso de corticosteroides.

O levofloxacino é disponível no Brasil em apresentação genérica (Levofloxacino®) e em duas especialidades farmacêuticas de referência, Levaquin® (Janssen Cilag) e Tavanic® (Aventis Pharma), em comprimidos com 250 mg e 500 mg e solução injetável com 250 mg e 500 mg. É também disponível em comprimidos com 750 mg (Levaquin®). Existem vários medicamentos similares nas apresentações orais.

Gemifloxacino

Lançada em 2007, o mesilato de gemifloxacino é a mais recente quinolona da 3ª geração disponível para uso clínico. Pertencente a classe das nafitiridonas por apresentar um átomo de nitrogênio na posição 8 do núcleo central, age inibindo a ação das topoisomerases II (ADN-girase) e IV. Seu espectro de ação é similar ao das outras quinolonas deste grupo, mostrando atividade contra cocos e bacilos gram-negativos, estreptococos, pneumococos, estafilococos e bactérias atípicas. Contra as bactérias gram-positivas possui excelente atividade, apresentando maior potência *in vitro* que as demais quinolonas. Sua ação bactericida é particularmente notável contra o *S. pneumoniae*, inclusive contra as estirpes que apresentam resistência intermediária e total à penicilina, às demais quinolonas e aos macrolídeos. Sua ação contra outros agentes relacionados às infecções do trato respiratório também é elevada, sendo ativa contra *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e os atípicos *L. pneumophila*, *Chlamydia spp*. e *Mycoplasma spp*. Sua potência antimicrobiana contra as enterobactérias equivale à do ciprofloxacino, e sua ação contra a *P. aeruginosa* é mais elevada do que a de outras quinolonas, exceto o ciprofloxacino. A droga tem alguma atividade contra bactérias anaeróbias, mas é pouco potente contra os anaeróbios gram-negativos.

Gemifloxacino é rapidamente absorvido após administração por via oral, alcançando pico de concentração plasmática em cerca de 1h, com biodisponibilidade de 71%. Não sofre interferência pela alimentação mas não deve ser administrado próximo ao uso de antiácidos contendo cálcio, magnésio, alumínio e os sais ferrosos por reduzirem sua biodisponibilidade. Sua meia-vida é de seis a oito horas e sua ligação às proteínas do soro é de 60%. Difunde-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, possuindo alta concentração no meio intracelular. Nas meninges inflamadas, utilizando modelo animal, a concentração liquórica de gemifloxacino foi de 22 a 33% da do plasma. É pouco metabolizado no fígado (menos de 10% da dose) e excretado, na sua maior parte, pelas fezes. Cerca de 30% da dose administrada é eliminada na urina de forma inalterada, em 24h. Nenhum dos seus metabólitos possui atividade antimicrobiana significativa. Não é necessário o ajuste de dose na insuficiência hepática e, nos pacientes com insuficiência renal grave, a dose padrão diária deve ser diminuída a metade. Gemifloxacino é bem tolerado, podendo ser causa de manifestações leves e auto-limitadas como cefaleia, dor abdominal, diarreia, náusea e *rash* cutâneo (3%), principalmente em mulheres abaixo de 40 anos em tratamento há mais de 7 dias e não relacionado à exposição aos raios ultravioleta. Com exceção de elevação transitória das enzimas hepáticas (em até 3 vezes o valor normal), nenhuma outra alteração laboratorial foi relatada. A ocorrência de convulsão e de tendinite é rara, assim como o prolongamento do intervalo QT. Nenhum caso de *torsades de pointes* foi relatado. Segundo o fabricante, deve ser evitado o uso concomitante de eritromicina, claritromicina, fluconazol, fluoxetina e antiarrítimicos das classes I, IA e III, devido ao potencial de prolongamento do intervalo QT e aumento da cardiotoxicidade.

Assim como os demais membros da sua geração, gemifloxacino está indicado no tratamento das infecções respiratórias, com índices de cura em torno de 95% (sinusite, otite média, exacerbação de aguda de bronquite crônica e pneumonia comunitária), urinárias, na prostatite, uretrite e cervicite gonocócicas e nas infecções de pele e do tecido subcutâneo. Pode ser utilizado nas infecções intrabdominais em associção com antimicrobianos ativos contra os anaeróbios intestinais. Seu emprego em gestantes e crianças segue as recomendações referidas na parte geral deste capítulo. É administrado na dose de 320 mg ao dia, em dose única, por 5 dias, nos casos de exacerbação de ronquite crônica e, por 7 dias, na pneumonia aguda comunitária.

O gemifloxacino encontra-se disponível no Brasil com o nome Factive® (Aché), em comprimidos contendo 400 mg de mesilato de gemifloxacino, correspondendo a 320 mg da substância natural.

QUINOLONAS DA QUARTA GERAÇÃO

As quinolonas da quarta geração são aquelas que, ao lado de apresentarem atividade an-

timicrobiana potente sobre bactérias aeróbias gram-negativas e gram-positivas, têm potente atividade contra as bactérias anaeróbias gram-positivas e gram-negativas. Assim, diferentemente das quinolonas descritas anteriormente, exercem atividade contra os anaeróbios das vias aéreas superiores e da pele, como também sobre os microrganismos anaeróbios intestinais, particularmente os do grupo do *Bacteroides fragilis.* A este grupo pertencem o moxifloxacino, o trovafloxacino, o clinafloxacino, o sitafloxacino e outros representantes em estudos iniciais ou que não tiveram lançamento devido a efeitos adversos. Somente o moxifloxacino é disponível no Brasil.

Moxifloxacino

O moxifloxacino é, também, uma 8-metoxi fluoroquinolona, introduzida em 1996, com potente ação antimicrobiana contra bactérias gram-negativas e gram-positivas, participante do grupo das quinolonas respiratórias. Apresenta propriedades antimicrobianas similares às do levofloxacino e do gatifloxacino, mostrando-se ativo contra enterobactérias, hemófilos, neissérias, moraxela, estafilococos, estreptococos e pneumococos. Contudo, sua ação sobre anaeróbios é mais ampla, mostrando-se ativo contra cocos e bacilos anaeróbios, incluindo o grupo do *Bacteroides fragilis*. Sua potência antimicrobiana contra *P. aeruginosa* é inferior à do ciprofloxacino, mas tem potente ação contra pneumococos, micoplasmas, clamídias e legionelas. Exerce efeito pós-antibiótico sobre os microrganismos sensíveis, variável entre uma e três horas. O moxifloxacino tem elevada potência de ação contra o *Mycobacterium tuberculosis* e contra o *M. avium*.

Essa quinolona é absorvível por via oral. Tem biodisponibilidade de 89% e não sofre interferência dos alimentos na absorção. Distribui-se pelos tecidos e líquidos orgânicos e concentra-se no meio intracelular. Sua ligação às proteínas do soro é de 48% e sua meia-vida no soro é de 11 a 14 horas. Em animais, é rápida sua passagem pela barreira hematoencefálica, atingindo concentração, no liquor normal, correspondente a 50% da presente no plasma e chegando a 80% quando há meningite. A concentração liquórica atingida por essa quinolona torna possível seu uso no tratamento de meningite causada pelo pneumococo. Sofre metabolização hepática, eliminando-se pela urina e pela bile, em grande parte, sob a forma de metabólitos. Somente cerca de 20% da dose administrada são eliminados pela urina como droga natural. Em pacientes com insuficiência renal, não é necessário fazer ajustes na administração de doses da droga; contudo, nos pacientes com insuficiência hepática grave, com ascite e icterícia, é recomendável a redução da dose em 50%.

O moxifloxacino tem as mesmas indicações do levofloxacino e do gatifloxacino. Apresenta eficácia em infecções respiratórias (pneumonias comunitárias e hospitalares, exarcebação de bronquite crônica, abscesso pulmonar) e urinárias, uretrite e cervicite gonocócicas e em infecções da pele e do tecido subcutâneo. É ativo em sinusite, otite média, exacerbação aguda de bronquite crônica e pneumonia mesmo causadas por pneumococo resistente às penicilinas. Ademais, por mostrar-se ativo contra diferentes bactérias anaeróbias, incluindo o *Bacteroides fragilis*, o moxifloxacino pode ser indicado como monoterapia nas infecções intra-abdominais (apendicite supurada, peritonite consequente à ruptura de vísceras, abscessos intra-abdominais), considerando que em tais eventos os patógenos envolvidos são habitualmente os gram-negativos e anaeróbios intestinais.

A droga é utilizada na dose diária de 400 mg, em uma única tomada ao dia, seja por via intravenosa ou via oral. Índices de cura acima de 90% são obtidos com o emprego do moxifloxacino nas exacerbações bacterianas da bronquite crônica, da sinusite bacteriana e da pneumonia adquirida na comunidade. Nas infecções intra-abdominais, o moxifloxacino apresenta índices de cura similares ou maiores que a associação piperacilina com tazobactam Estudos em andamento poderão esclarecer o papel deste fármaco no tratamento de infecções por micobactérias e das meningoencefalites em seres humanos.

A tolerabilidade do moxifloxacino é boa, podendo, porém, causar efeitos adversos referidos na parte geral deste capítulo. Não parece ser uma droga hepatotóxica; mas é uma quinolona com potencialidade de causar fo-

totoxicidade e alterações no intervalo QT. As recomendações para o seu emprego em gestantes e crianças são as mesmas já referidas para outras quinolonas.

O moxifloxacino encontra-se disponível no Brasil em comprimidos para uso por via oral e em frasco para uso IV, com 400 mg, na especialidade farmacêutica Avalox® (Bayer). Está disponível, também, em solução oftálmica na especialidade farmacêutica Vigamox® (Alcon).

Trovafloxacino, Clinafloxacino e Sitafloxacino

Essas três quinolonas caracterizam-se por seu amplo espectro de ação, com atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, incluindo germes anaeróbios, com notável atividade contra *Bacteroide fragilis* e *Prevotella melaninogenica*. O clinafloxacino e o sitafloxacino têm atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* comparável à do ciprofloxacino. Contudo, os três fármacos não se tornaram disponíveis para uso clínico devido a seus efeito adversos graves e freqüentes. O trovafloxacino mostra-se hepatotótixo; o clinafloxacino é cardiotóxico. fototóxico e causa hipoglicemia grave; e o sitafloxacino é causa de fototoxicidade.

DESFLUOROQUINOLONAS

Por fim, deve-se referir um novo grupo de quinolonas em início de estudo, constituído pelas desfluoroquinolonas, isto é, quinolonas que não contêm átomos de flúor na molécula, mas que apresentam espectro de ação e potência antimicrobiana das quinolonas fluoradas. A primeira substância deste novo grupo de quinolonas desenvolvida para uso clínico é a garenoxacina, conhecida, inicialmente, pelas siglas T-3811ME e BMS-284756.

A garenoxacina caracteriza-se por ter atividade contra microrganismos gram-negativos e gram-positivos, bactérias atípicas, *Mycobacterium tuberculosis* e bactérias anaeróbias, incluindo as do grupo do *Bacteroides fragilis*. Exerce ação contra micoplasma, legionela, bacilo da tuberculose, clamídia, em mínimas concentrações, e sua atividade contra estafilococos e pneumococos suplanta a de outras quinolonas. Age, inclusive, contra as estirpes destas bactérias que se mostram resistentes às penicilinas e às outras quinolonas. Mostra elevada atividade contra bacilos gram-negativos não fermentadores, tais como *S. maltophilia, Flavobacterium, Acinetobacter* e contra *P. aeruginosa*. Ademais, vem mostrando ação contra *Enterococcus faecalis* e *E. faecium*, em baixas concentrações, propriedade esta não observada em outras quinolonas. A garenoxacina tem meia-vida em torno de 15 horas e é eliminada em 30% a 50% sob forma inalterada na urina. Esta nova quinolona se encontra em início de experimentação em seres humanos. Estudos iniciais têm mostrado baixa toxicidade deste composto.

BIBLIOGRAFIA

Geral

1. Adam R. Use of quinolones in pediatric patients. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 5):S1113-16.
2. Alfaham M et al. Arthropathy in a patient with cystic fibrosis taking ciprofloxacin. Br Med J 1987;285:669.
3. Ambrose PG, Owens RC Jr. New antibiotics in pulmonary and critical care medicine: focus on advanced generation quinolones and cephalosporins. Semin Respir Crit Care Med 2000;21:19-32.
4. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. Int J Antimicrob Agents 2000;16:5-15.
5. Ball P. New antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections: improve activity at a cost? Int J Antimicrob Agents 2000;16:263-72.
6. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? J Antimicrob Chemother 2000; 46(Topic T1):17-24.
7. Berkovitch M et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. Obstet Gynecol 1994;84:535-38.
8. Bertino J, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. Clin Ther 2000;22:798-817.
9. Chiba K et al. Proarrhythmic effects of fluoroquinolones antibacterial agents: in vivo effects as phsiologic substrate for torsades. Toxicol Appl Pharmacol 2000;169:8-16.
10. Dalhoff A. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl B):51-59.
11. Davies J. The new quinolones: back to the future. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 5):S898-901.
12. Davies BI, Maesen FPV. Drug interactions with quinolones. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 5):S1083-90.
13. Green SDR. Indications and restrictions of fluoroquinolone use in children. Br J Hosp Medic 1996;56: 420-233.
14. Harrell RM. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? South Med J 1999;92:622-25.

15. Hendershot EF. Fluoroquinolones. Infect Dis Clin North Am 1995;9:715-29.
16. Hooper DC. Bacterial topoisomerases, anti-topoisomerases, and anti-topoisomerases resistance. Clin Infect Dis 1998;27(Suppl 1):S54-63.
17. Jafri HS et al. Fluoroquinolones in paediatrics. Drugs 1999;58 (Suppl 2):43-48.
18. King DE et al. New classification and update on the quinolone antibiotics. Am Fam Phys 2000;61: 2741-48.
19. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolones toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999;28:353-64.
20. Lode H et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1998;27:33-39.
21. Mitcheson JS et al. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:12329-33.
22. O'Donnell JA, Gelone SP. Fluoroquinolones. Infect Dis Clin North Am 2000;14:489-513.
23. Owens RC, Ambrose PG. Clinical use of fluoroquinolones. Med Clin North Am 2000;84:1447-69.
24. Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-positive bacteria and the mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 2000;44):2595-99.
25. Rubinstein E et al. (ed). Second International Symposium of new quinolones. Geneva, 25-27 august 1988. Rev Infect Dis 1989;11(suppl 5):1 (coleção de trabalhos).
26. Schaad UB et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. Pediatr Infect Dis J 1995;14:1-9.
27. Scheld WM. Quinolone therapy for infections of the central nervous system. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 5):S1194-202.
28. Zhanel GG et al. The new fluoroquinolones: a critical review. Can J Infect Dis 1999;10:207-38.

Ácido Nalidíxico, Rosoxacino e Ácido Pipemídico

1. Aguinaga SA et al. Estudo do ácido pipemídico no tratamento das infecções urinárias. J Bras Urol 1982;8:188-92.
2. Archimbaud JP, Leriche A. Concentration d'acide pipémidique dans le tissu prostatique chez l'homme. J Urol Nephrol (Paris) 1979;85:191-98.
3. Atlas E et al. Nalidixic acid and oxolinic acid in the treatment of chronic bacteriuria. Ann Intern Med 1969;70:713-21.
4. Aubert J. La prostatite aigue, valeur du traitment par l'acide pipémidique. Gaz Med France 1982;89: 4333-36.
5. Calubiran OV et al. Treatment of uncomplicated gonorrhoea in women. Comparison of rosoxacin and spectinomycin. Br J Vener Dis 1982;58:231-5.
6. Lenz L et al. Tratamento da infecção urinária com ácido pipemídico – considerações sobre 50 casos. J Bras Ginecol 1983;93:195-96.
7. Limson BM, Macasaet RK. Single oral dose rosoxacin in the treatment of gonorrhoea in males. J Int Med Res 1982;10:42-45.
8. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J. Nalidixic acid in children: a retrospective matched controlled study for cartilage toxicity. Infection 1987;15:165-68.
9. Shimizu M et al. Pipemidic acid: absorption, distribution and excretion. Antimicrob Agents Chemother 1975;7:441-46.
10. Simpósio sobre Infecções Urinárias (vários trabalhos sobre ácido nalidíxico). J Bras Med (suplemento), novembro 1966.
11. Yamada RT et al. Ácido pipemídico em infecções urinárias. Folha Med (Br) 1983;86:289-95.

Norfloxacino

1. Corrado ML et al. Norfloxacin: a review of safety studies. Am J Med 1987;82(Suppl 6B):22-26.
2. Goldstein J et al. Norfloxacin, a fluoroquinolone antibacterial agent. Am J Med 1987;82(Suppl 6B):3-17.
3. Mathias S. Infecções urinárias bacterianas no sexo feminino: co-trimoxazole versus norfloxacino. Rev Bras Med 1987;44:200-05.
4. Moellering RC Jr. (ed.). Norfloxacin: a fluoroquinolone carboxylic acid antimicrobial agent. 1987; Am J Med 82(Supp 6B):3 (coleção de trabalhos).
5. Norrby SR (ed.). Norfloxacin: targeted antibiotic therapy. Scand J Infect Dis 1986;48 (Suppl):1-91.
6. Rocha LCA. Norfloxacino em infecções urinárias recidivantes. Rev Bras Med 1988;45:32-35.
7. Rodrigues Netto N Jr et al. Avaliação da concentração tecidual renal e prostática de norfloxacin. Rev Bras Clin Terap 1984;13:439-40.
8. Wolfson JS, Nooper DC. Norfloxacin: a new tageted fluoroquinolone antimicrobial agent. Ann Intern Med 1988;108:238-51.

Pefloxacino

1. Gonzales JP, Henwood JM. Pefloxacin – a review. Drugs 1989;37:628-68.
2. Guibert J, Brumpt I. Traitment de la cystite par peflacine monodose. Gaz Med 1991;98:37-40.
3. Guibert J et al. A clinical trial of pefloxacin in prostatitis. J Antimicrob Chemother 1990;26(Suppl B): 161-66.
4. Lauwer S et al. Efficacy and safety of pefloxacin in the treatment of severe infections in patients hospitalized in intensive care units. J Antimicrob Chemother 1986;17(Suppl B):111-15.
5. Nascimento O et al. Pefloxacino no tratamento de infecções no pós-operatório neurocirúrgico. Folha Med (Br)1989;98:55-58.
6. Santos Jr JCM e col. Eficácia e segurança da associação pefloxacino/metronidazol versus gentamicina/metronidazol na terapêutica coadjuvante das infecções de origem peritoneal. Rev Bras Cir 1992;82:207-16.
7. Vanderdonkt J. Pefloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections in geriatrics. J Int Med Res 1987;15:234-39.
8. Wise R, Leigh DA (ed.) Pefloxacin – a laboratory and clinical evaluation of a new quinolone. J Antimicrob Chemother 1986;17(Suppl B):1-118 (coleção de trabalhos).

Ofloxacino

1. Adam D et al. Ofloxacin. Infection 1986;14(Suppl 4): S221-338 (coleção de trabalhos).
2. Gromatzky C et al. Ofloxacino: estudo clínico-terapêutico em infecções urinárias. Folha Med (Br) 1990;101:215-17.
3. Ichiyama S, Tsukamura M. Ofloxacin and the treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium fortuitum*. Chest 1987;92:1110-12.
4. Lomar AV et al. Tratamento de infecções graves com ofloxacino por via oral. Arq Bras Med 1991;65: 515-17.
5. Moellering RC Jr, Neu HC (ed.). Ofloxacin: a pharmacodynamic advance in quinolone antimicrobial therapy. Am J Med 1989;87(Suppl 6C):1S-81S (coleção de trabalhos).
6. Monk JP, Campoli-Richards DM. Ofloxacin: a review. Drugs 1987;33:346-91.
7. Nicolle LE et al. Ofloxacin use in a geriatric population. Chemotherapy 1991;37(Suppl 1):49-54.
8. Traeger SM et al. Seizures associated with ofloxacin therapy. Clin Infect Dis 1995;21:1504-06.

Ciprofloxacino

1. Brown EM et al. Ciprofloxacin – defining its role today. J Antimicrob Chemother 1990;26(Suppl F):3-193 (coleção de trabalhos).
2. Campoli-Richards D et al. Ciprofloxacin: a review. Drugs 1988;35:373-447.
3. Kubin R. Safety and efficacy of ciprofloxacin in paediatric patients – review. Infection 1993;21:413-21.
4. Neu HC et al. (ed.). Ciprofloxacin: a major advance in quinolone chemotherapy. Am J Med 1987;82(4A):1-404 (coleção de trabalhos).
5. Phillips I et al. (ed.). Ciprofloxacin: quinolones in practice. J Antimicrob Chemother 1986; 18(Suppl D):1-197 (coleção de trabalhos).
6. Renkonken OV et al. Effect of ciprofloxacin on carrier rate of Neisseria meningitidis in army recruits in Finland. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:962-63.
7. Samuelson WM et al. Arthropathy secondary to ciprofloxacin in an adult cystic fibrosis patient. Ann Pharmacother 1993;27:302-03.
8. Schacht P et al. Dados clínicos mundiais sobre a eficácia e a segurança da ciprofloxacino. Arq Bras Med 1989;63:419-34.
9. Shah A et al. Comparative pharmacokinetics and safety of ciprofloxacin 400 mg iv thrice daily versus 750 po twice daily. J Antimicrob Chemother 1994;33:795-801.
10. Wallace Jr. RJ et al. Activities of ciprofloxacin and ofloxacin against rapidly growing mycobacteria with demonstration of acquired resistance following single-drug therapy. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:65-70.

Lomefloxacino

1. Bicalho OJ. Eficácia e segurança da lomefloxacino no tratamento de infecções não complicadas do trato urinário. Rev Bras Med 1993;50:686-90.
2. Koff W. Estudo comparativo entre lomefoxacino e ofloxacino no tratamento da prostatite bacteriana crônica. Rev Bras Med 1996;53:88-91.
3. Neu HC (ed.). Lomefloxacin: development of a once-a-day quinolone. Am J Med 1992;92 (Suppl 4A):1S-137S (coleção de trabalhos).
4. Tomioka E et al. Lomefloxacino em esquema de dose única de 400 mg/dia por três dias no tratamento das cistites em ginecologia. Rev Bras Med Ginecol Obstet 1993;4:233-36.
5. Wadworth AN, Goa KL. Lomefloxacin, a review. Drugs 1991;42:1018-60.

Levofloxacino

1. Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin: a review of its use as a high dose, short course treatment. Drugs 2008; 65:535-65.
2. Davies BI, Maesen FPV. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl C):83-90.
3. Dhople AM, Ibanez MA. In vitro activity of levofloxacin, singly and in combination with rifamycin analogs, against *Mycobacterium leprae*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2116-19.
4. Ji B et al. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1341-44.
5. Kahn JB et al. Levofloxacin versus azitrhomycin plus ceftriaxone in moderate to severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1999;29:985.
6. Lewis JR et al. Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendonitis. Ann Pharmacother 1999;33):792-95.
7. Nicodemo AC et al. Oral levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. Braz J Infect Dis 2000;4:60-66.
8. North DS et al. Levofloxacin, a second-generation fluoroquinolone. Pharmacotherapy 1998;18:915-35.
9. Rastogi N et al. In vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first- and second-line antituberculous drugs against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1610-16.

Gatifloxacino

1. Breen J et al. Safety and tolerability of gatifloxacin, an advanced-generation, 8-methoxy fluoroquinolone. J Respir Dis 1999;20(11 A suppl):S70-76.
2. Fish DN, North DS. Gatifloxacin, an advanced 8-methoxy fluoroquinolone. Pharmacotherapy 2001;21:35-59.
3. Fogarty C et al. Treating community-acquired pneumonia in hospitalized patients: gatifloxacin vs ceftriaxone/clarithromycin. J Respir Dis 1999;20(11 A suppl):S60-69.
4. Grasela DM. Clinical pharmacology of gatifloxacin, a new fluoroquinolone. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 2):S51-58.
5. Perry CM et al. Gatifloxacin. Drugs 1999;58:683-96.
6. Stein GE. The methoxyfluoroquinolones: gatifloxacin and moxifloxacin. Infect Med 2000; 17:564-70.

Moxifloxacino

1. Balfour JAB, Lamb HM. Moxifloxacin: a review. Drugs 2000;59:115-39.
2. Ballow C et al. Absolute bioavailability of moxifloxain. Clin Ther 1999;21:513-22.
3. Edminston C. In vitro activities of moxifloxacin against 900 aerobic and anaerobic surgical isolates from patients with intra-abdominal and diabetic foot infections. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1012-1016
4. Kanellakopoulou K et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in non-inflamed cerebrospinal fluid of humans: implication for a bactericidal effect. J Antimicrob Chemother. 2008;61:1328-31.
5. Malangoni MA, et al. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. Ann Surg. 2006;244(2):204-11.
6. Miravitlles M, Anzueto A. Miravitlles M, Anzueto A. Moxifloxacin: a respiratory fluoroquinolone. Expert Opin Pharmacother 2008;9(10):1755-72.
7. Stass H, Kubitza D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl B):83-90.
8. Stass H et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-mehtoxy quinolone, administered to healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2060-65.
9. Stein GE. The methoxyfluoroquinolones: gatifloxacin and moxifloxacin. Infect Med 2000;17:564-70.
10. Wise R. A review of the clinical pharmacology of moxifloxacin, a new 8-methoxiquinolone, and its potential relation to therapeutic efficacy. Clin Drug Invest 1999;17:365-87.

Gemifloxacino

1. Allen A et al. Multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of gemifloxacin administered orally to healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:540-45.
2. Appelbaum P et al. Gemifloxacin: potency and performance J Antimicrob Chemother 2000;45(Suppl S!):1-107 (coleção de trabalhos).
3. Bhavnani SM, Andes DR. Gemifloxacin for the treatment of respiratory tract infections: in vitro susceptibility, pharmacokinetics and pharmacodynamics, clinical efficacy and safety. Pharmacotherapy 2005;25(5):717-40.
4. Davies TA et al. Antipneumococcal activities of gemifloxacin compared to those of nine other agents. Antimicrob Agents Chemoher 2000;44:304-10.
5. File T et al. Gemifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Chemother 2000;12:314-25.
6. Gee T et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of gemifloxacin following a single oral dose. J Antimicrob Chemother 2001;47:431-34.
7. Islinger F et al. Concentrations of gemifloxacin at the target site in health volunteers after a single oral dose. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4246-49.
8. King A. Comparative in vitro activity of gemifloxain. J Antimicrob Chemother.2000;45(Suppl 1): 1-12.
9. Lowe MN, Lamb HM. Gemifloxacin. Drugs 2000; 59:1137-47.
10. Saravolatz L et al. Antimicrobial activity and a comparison of published pharmacodynamics of gemifloxacin and eigth fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae. Int J Antimicrob Agents 2005;26:81-4.
11. Saravolatz L, Leggett J. Gatifloxacin, gemifloxacin and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2003;37:1210-15.

Trovafloxacino, Clinafloxacino, Sitafloxacino

1. Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobes. Drugs 1999;58(Suppl 2):60-64.
2. Bron NJ et al. The tolerance and pharmacokinetics of clinafloxacin (CI-960) in healthy subjects. J Antimicrob Chemother 1996;38:1023-29.
3. Donahue PE et al. Trovafloxacin in the treatment of intra-abdominal infections: results of a double-blind, multicenter comparison with imipenem/cilatatin. Am J Surg 1998;176 (6A suppl):53S-61S.
4. Feldman C et al. An open, randomised, multi-centre study comparing the safety and efficacy of sitafloxacin and imipenem/cilastatin in the intravenous treatment of hospitalised patients with pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2001;17:177-88.
5. Garey KW, Amsden GW. Trovafloxacin: a review. Pharmacotherapy 1999;19:21-34.
6. Gnocchi CA. Infeccion intraabdominal y nuevas quinolonas. Medicina (B Aires) 1999;59(Suppl 1):47-54.
7. Goldstein EJC. Possible role for the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin and DU-6859A) in the treatment of anaerrobic infections: review of current information on efficacy and safety. Clin Infect Dis 1996;23(Suppl 1):S25-30.
8. Nord CE. Use of newer quinolones for the treatment of intraabdominal infections: focus on clinafloxacin. Infection 1999;27:166-72.
9. Siami G et al. Clinafloxacin versus piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin ans soflt tissue infections. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(2):525-31.
10. Solomkin JS et al. The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections. New Horiz 1998;6(Suppl 2):S46-52.
11. Winston DJ et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. Clin Infect Dis 2001;32:381-90.

Desfluoroquinolonas

1. Bryskier A. Novelties in the field of anti-infective compounds in 1999. Clin Infect Dis 2000;31:1423-66.

2. Edmiston CA Jr et al. Comparative in vitro antimicrobial activity of a novel quinolone, garenoxacin, against aerobic and anaerobic microbial isolates recovered from general, vascular, cardiothoracic and otolaryngologic surgical patients. J Antimicrob Chemother 2005;56:872-78.
3. Fujikawa K et al In vitro antibacterial activity of DX-619, a novel des-fluoro(6) quinolone. Antimicrob Agents Chemother 2005l;49:3040-45.
4. Fung-Tomc J et al. Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6)quinolone, BMS-284756. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3351-56.
5. Gaijar DA et al. Multiple-dose safety and pharmacokinetics of oral garenoxacin in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2256-63.
6. Hoellman DB et al. Comparative antianaerobic activity of BMS-284756. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:589-92.
7. Liebetrau A et al. In vitro activities of a new desfluoro(6) quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3667-71.
8. Loza E et al. Actividad in vitro comparativa de garenoxacino (BMS-284756). Enfermed Infecc Microbio Clin 2003;21:404-09.
9. Rolston KV et al. Antimicrobial activity of a novel des-fluoro (6) quinolone, garenoxacin (BMS-284756), compared to other quinolones, against clinical isolates from cancer patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;44:187-94.

Oxazolidinonas

CAPÍTULO 23

INTRODUÇÃO

Oxazolidinonas são substâncias químicas constituídas por lactonas cíclicas formadas por um anel pentagonal com uma função cetona na posição 2. As primeiras substâncias desta classe, com atividade antibacteriana para uso em humanos, foram desenvolvidas por cientistas da Indústria DuPont, EUA, em 1987, mas não puderam ser experimentadas no homem, por serem hepatotóxicas em animais. Posteriormente, modificações químicas realizadas por cientistas da companhia Upjohn possibilitaram, na década de 1990, a síntese de duas oxazolidinonas com potente ação contra microrganismos gram-positivos, micobactérias e anaeróbios e com baixa toxicidade para seres humanos, a linezolida e a eperozolida.

As oxazolidinonas constituem a única classe contendo substâncias antibacterianas originais, desenvolvida desde a década de 1960, quando foram descobertas as quinolonas. As oxazolidinonas são quimioterápicos com efeito bacteriostático, por inibirem a síntese proteica das bactérias sensíveis. Não mostram resistência cruzada com qualquer outro antimicrobiano e podem ser administradas por vias oral e parenteral. Somente a linezolida é disponível para uso clínico.

Linezolida

Caracteres Gerais. Espectro e Mecanismo de Ação

A linezolida, comunicada em 1996, foi a primeira oxazolidinona a ser lançada para uso clínico, constituindo uma inovação no campo da terapia antimicrobiana, por pertencer a uma classe de antimicrobianos totalmente distinta das anteriormente existentes. Sua atividade antimicrobiana abrange as bactérias gram-positivas, inibindo o crescimento de estreptococos, estafilococos e enterococos, incluindo os estafilococos resistentes à oxacilina e à vancomicina, os pneumococos resistentes à penicilina e os enterococos, tanto o *E. faecalis* como o *E. faecium,* resistentes à ampicilina e à vancomicina. A droga é, também, ativa contra *Streptococcus pyogenes, Corynebacterium, Listeria* e clostrídios, inclusive o *C. difficile*. A linezolida é ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias de crescimento rápido, tais como o *M. fortuitum* e *M. chelonae*. Tem ação sobre a *Pasteurella multocida* e outras pasteurelas encontradas na boca de animais, mas não age contra a *Eikenella corrodens,* patógeno encontrado na boca de seres humanos. É ativa contra alguns anaeróbios da microbiota oral, como *Fusobacterium nucleatum* e *Peptostreptococcus*, mas não tem boa atividade contra os anaeróbios do grupo do *Bacteroides fragilis* e sua ação é marginal contra *Prevotella*. Tem efeito pós-antibiótico contra estafilococos e enterococos de cerca de uma hora.

Como outras oxazolidinonas, o mecanismo de ação da linezolida consiste em inibir a síntese proteica ao ligar-se à fração 50S do ribossomo, inibindo a ligação do ARN de transporte ao ribossomo, desta forma, impedindo o início da formação do complexo peptídico. O cloranfenicol e a lincomicina também têm ligação no ribossomo, porém agem de maneira distinta das oxazolidinonas, interferindo no processo de alongamento e finalização da formação dos peptídeos. Não há resistência

cruzada entre cloranfenicol, macrolídeos, lincosamidas, aminoglicosídeos e tetraciclinas e as oxazolidinonas. A ação deste novo antimicrobiano produz efeito bacteriostático sobre as bactérias sensíveis.

Farmacocinética e Metabolismo

A linezolida é rapidamente absorvida por via oral, atingindo concentração sanguínea máxima em uma a duas horas e tendo biodisponibilidade oral de 100%. A administração junto com alimentos não afeta a atividade antimicrobiana do fármaco. Liga-se às proteínas séricas em 31%. Esta oxazolidinona distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo concentrações superiores a 70% da presente no plasma. Em vegetações de endocardite, a linezolida chega à concentração de cerca de 50% da presente no plasma. Em pacientes com meningite e ventriculite, é encontrada no liquor, em concentração superior a 50% da presente no sangue. A droga é metabolizada parcialmente no fígado, por oxidação, a um derivado carboxílico sem ação antimicrobiana. Sua eliminação se faz em 70% por via urinária, aproximadamente em 30%, como droga não modificada, e 40%, como metabólitos. Parte do medicamento é eliminada por via biliar como metabólitos. Sua meia-vida sérica é de quatro a seis horas, o que possibilita sua administração em doses duas vezes ao dia.

Em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, não há a necessidade de ajustes na dose ou fracionamento da dose a ser administrada ao enfermo. Nos casos com insuficiência renal grave, deve ser considerada uma redução na dose. Em pacientes em processo de hemodiálise, deve ser administrada uma dose de 30% a 50% após a diálise. Não há a necessidade de ajuste na administração da linezolida em pacientes com insuficiência hepática.

A linezolida pode ser administrada a crianças nas suas indicações. Estudos realizados em animais não mostraram ação teratogênica da droga, mas não existem estudos sobre seu emprego em gestantes. Desta forma, somente em situações de elevada gravidade, está justificado seu uso durante a gestação. Igualmente, estudos em animais revelam que esta oxazolidinona atinge concentração no leite materno similar à existente no sangue; mas não há estudos sobre a segurança de sua administração em nutrizes e em recém-nascidos.

A linezolida não interfere com o sistema do citocromo P450 e, desta maneira, não modifica a concentração de medicamentos que são metabolizados por este sistema enzimático (varfarina, teofilina, digoxina, midazolan e outros). No entanto, interage com substâncias simpaticomiméticas, como é discutido adiante, em efeitos adversos.

Indicações Clínicas e Doses

A linezolida é indicada nas infecções causadas por bactérias gram-positivas, mas é, sobretudo, indicada para infecções causadas por microrganismos resistentes a drogas tradicionais ou em pacientes alérgicos aos betalactâmicos. Tem indicação na pneumonia pneumocócica comunitária grave em pacientes alérgicos a penicilinas, nas infecções pulmonares e da pele e tecido subcutâneo causadas pelos estafilococos resistentes à oxacilina e nas infecções causadas por enterococos, incluindo infecção urinária, infecção intra-abdominal e sepse, especialmente as causadas por estirpes resistentes à ampicilina ou à vancomicina. A droga já foi utilizada em pacientes com neutropenia, apresentando pneumonia, infecção urinária, infecção da pele e subcutâneo, na sepse e na endocardite causadas por estafilococos e enterococos, provocando índice de cura clínica na maioria dos casos. Em enfermos com neoplasias e infecção por enterococos resistentes à vancomicina, é relatado índice de cura em 83% dos casos tratados. Em pacientes com pneumonia hospitalar, a linezolida, utilizada em associação com o aztreonam, provoca índices de cura em torno de 66%, similares aos obtidos com a vancomicina associada com o aztreonam. A linezolida tem propiciado cura clínica e microbiológica em pacientes com meningite estafilocócica e enterocócica, e em ventriculites pós-neurocirurgia, causadas por estafilococos e pneumococos.

Em estudos em animais, a linezolida não mostrou eficácia no tratamento de osteomielite causada por estafilococos sensíveis à meticilina. No entanto, Melzer e col. relataram um caso de osteomielite vertebral em um pa-

ciente que se recuperou com o uso da droga durante seis semanas. E Till e col. referiram seu emprego durante oito semanas, com sucesso, em osteomielite de quadril causada por enterococo.

Existem relatos iniciais do uso da droga, em regimes combinados com outros agentes (tiacetazona, amoxicilina com clavulanato, clofazimina), em pacientes com tuberculose multidrogarresistente, com obtenção de resultados favoráveis. A terapia é prolongada por 12 meses, o que dificulta sua conclusão devido ao surgimento de efeitos tóxicos da linezolida.

A linezolida é utilizada em todas suas indicações na dose de 600 mg, de 12/12 horas, em adultos, tanto por via intravenosa como por via oral. Em crianças, a dose é de 20 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas.

Efeitos Adversos

É boa a tolerabilidade da linezolida. Embora possam ser referidos efeitos adversos em até 33% dos enfermos tratados, eles são de pequena intensidade e não impedem a continuação do tratamento. Os eventos mais comuns são náuseas, dor abdominal, vômito, diarreia, descoloração da língua, cefaleia e alteração do paladar. Nos tratamentos de curta duração, a descontinuação do uso da droga é observada em cerca de 3% dos enfermos medicados. Efeitos adversos de maior gravidade, como elevação de enzimas hepáticas, trombocitopenia, anemia, leucopenia, fibrilação atrial, agravamento de insuficiência renal e pancreatite, foram observados em menos de 1% dos pacientes tratados por curto tempo. Reações alérgicas dermatológicas são, igualmente, raras.

A linezolida é um inibidor não seletivo da monoaminoxidase e pode causar a síndrome da serotonina se associada com substâncias adrenérgicas ou serotoninérgicas, como pseudo-efedrina, fenilpropanolamina, paroxetina, citalopram e outros simpaticomiméticos e inibidores da recaptação da serotonina. O uso conjunto destes fármacos deve ser evitado, pois causa taquicardia, ansiedade, agitação, tremores, rigidez muscular, elevação de pressão arterial e insuficiência respiratória. A síndrome surge poucos dias após o uso das drogas e evolui rapidamente.

Questão de maior importância é a depressão medular e a neuropatia periférica, observadas em tratamentos de longa duração com a linezolida. A mielodepressão se manifesta por trombocitopenia, anemia e granulocitopenia e, por vezes, é necessário realizar transfusões de sangue. O quadro é observado geralmente em tratamentos com duração superior a 14 dias e é reversível com a suspensão da droga. A neuropatia periférica acomete tanto as fibras sensoriais como motoras, queixando-se o enfermo de entorpecimento nas mãos, pernas, pés e sensação dolorosa, principalmente nos pés e perda sensorial nas mãos e nós pés. A neuropatia pode se manifestar por neurite óptica tóxica, com alteração da visão bilateral, diminuição da acuidade visual, alteração de visão para cores, e pode ocorrer isoladamente ou associada com manifestações nos membros. A neuropatia causada pela linezolida tem sido mais descrita em tratamentos prolongados, de mais de 90 dias, e pode não ser reversível. Estes efeitos adversos da linezolida limitam sua indicação em situações clínicas como osteomielites, endocardite e tuberculose e outras infecções por micobactérias.

Disponibilidade da Droga

A linezolida é comercializada no Brasil na especialidade farmacêutica Zyvox® (Pharmacia), em comprimidos com 600 mg e em bolsas para infusão intravenosa com 600 mg. A solução para infusão intravenosa deve ser administrada lentamente, durante 30 a 120 minutos, podendo ser administrada em veia periférica.

Novas Oxazolidinonas

A busca por representantes deste grupo, com menos efeitos adversos, maior potência e maior espectro de ação levou ao desenvolvimento de novos compostos. Dentre os diversos antimicrobianos em investigação, os mais promissores são a ranbezolida e a tedizolida.

A ranbezolida, anteriormente denominada RBX-7644, é uma nova oxazolidinona desenvolvida pelo Laboratório de Pesquisa Ranbaxi (India). De forma similar à linezolida, mostra-se ativa contra os cocos e anaeróbios gram-positivos. Entretanto, diferencia-se por

apresentar excelente ação contra os anaeróbios gram-negativos, incluindo *B. fragilis*. Em um estudo *in vitro* para avaliar sua sensibilidade frente a 306 anaeróbios, ranbezolida apresentou a menor CIM nececessária para inibir 50% (CIM_{50}) e 90% (CIM_{90}) das bactérias, comparada a outros oito grupos de antimicrobianos, incluindo imipeném, glicopeptídeos, metronidazol e clindamicina. Outro ponto positivo da droga é seu menor poder mutagênico e sua fraca inibição da monoaminooxidase (MAO), diminuindo a ocorrência de efeitos indesejáveis, como depressão da MO e a síndrome da serotonina, respectivamente. Em modelo animal, ranbezolida também mostrou-se mais eficaz que vancomicina, linezolida e quinopristina/dalfopristina na erradicação de estafilococos da parede de cateter intra-vascular e na inibição de biofilme.

A tedizolida (TR-701) ou torezolida é outro novo representante dessa classe de antimicrobianos, que está sendo desenvolvido pela Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA. É apresentada sob a forma de uma pró-droga, o fosfato de tedizolida, que é convertida na sua forma ativa, a tedizolida, por fosfatases no plasma. De forma similar a linezolida, age por meio da inibição da síntese proteica, ligando-se à fração 50S do ribossoma. É ativa contra as bactérias gram-positivas incluindo MSSA, MRSA, estafilococos coagulase negativos sensíveis e resistentes a meticilina, enterococos sensíveis e resistentes a vancomicina, *S. pneumoniae, S. pyogenes e S. agalactiae*, além de alguns anaeróbios gram-positivos incluindo *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.* e *Clostridium perfringens*. Quando comparada à linezolida, demonstrou atividade quatro a oito vezes maior principalmente frente a *S. aureus*, *Enterococcus spp.* e *S. pneumoniae*. Tedizolida apresentou-se segura e bem tolerada nos estudos clínicos. Essa oxazolidinona distribui-se bem na pele e subcutâneo e no pulmão, já tendo sido ensaiada em pacientes com infecções da pele e anexo com bom resultado. Seu lançamento no mercado norte-americano está previsto para o segundo semestre de 2014.

Outro composto, ainda sem nome, identificado pela sigla RWJ-416457 encontra-se em fase investigacional pela Johnson & Johnson. Comparativamente à linezolida, estudos *in vitro*, demonstram ser a nova droga de duas a quatro vezes mais potente contra estafilococos, enterococos e estreptococos sensíveis e contra algumas cepas resistentes destes mesmos microrganismos.

DA-7867 é a sigla de outra droga em investigação (Dong-A Pharmaceutical Co., Korea), que demonstrou em estudos in vitro, e em infecções em modelo animal, maior potência que a linezolida contra MRSA, VRE, pneumococos resistentes às penicilinas e anaeróbios gram-positivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bassetti M et al. Role of linezolid in the treatment of orthopedic infections. Exper Rev Anti Infect Ther 2005;3:343-52.
2. Birmingham MC et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. Clin Infect Dis 2003;36:159-68.
3. Birmingham MC et al. Treating oupatients with significant gram-positive infections with linezolid. Clin Infect Dis 2000;31:224-26.
4. Bostic GD et al. Comparative in vitro and bactericidal activity of oxazolidinone antibiotics against multidrug-resistant enterococci. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:109-12.
5. Clemett D, Markham A. Linezolid. Drugs 2000;59: 815-27.
6. Corallo CE, Paull AE. Linezolid-induced neuropathy. Med J Aust 2002;177:332.
7. Donowitz GR. Oxazolidinones. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 392.
8. Ednie LM et al. Antianaerobe activity of RBX 7644 (Ranbezolid), a new oxazolidinone, compared with those of eight other agents. Antimicrob Agents Chemother 2003;:1143–1147 .
9. Evans GA. The Oxazolidinones. Curr Infect Dis Rep 2002;4:17-27.
10. Flanagan S et al. In vitro, in vivo, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:3060-66.
11. Flanagan SD et al. Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, Effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. Pharmacotherapy 2013, August. [Epub ahead of print].
12. Foleno BD et al. In vitro antibacterial activity of the pyrrolopyrazolyl-substituted Oxazolidinone RWJ-416457. Antimicrob Agents Chemother 2007;Jan:361-5.
13. Fortun J et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2005;56:180-85.

14. French G. Linezolid. Int J Clin Pract 2001;55:59-63.
15. Frippiat F, Derue G. Causal relationship between neuropathy and prolonged linezolid use. Clin Infect Dis 2004;39:439.
16. Gerson SL et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2723-26.
17. Gillman PK. Linezolid and serotonin toxicity. Clin Infect Dis 2003;37:1274-75.
18. Hachem RY et al. Myelosuppression and serotonin syndrome associated with concurrent use of linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 2003;37:e8-11.
19. Hoellman DB et al. Antipneumococcal and antistaphylococcal activities of ranbezolid (RBX 7644), a new oxazolidinone, compared to those of other agents. Antimicrob Agents Chemother 2003;Mar:1148-50 .
20. Jevitt LA et al. In vitro activities of Daptomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against a challenge panel of Staphylococci and Enterococci, including vancomycin-intermediate staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Microb Drug Resist 2003;9:389-93.
21. Kanafani ZA, Corey GR. Tedizolid (TR-701): a new oxazolidinone with enhanced potency. Expert Opin Investig Drugs. 2012r;21:515-22 .
22. Krueger WA et al. Treatment of meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* with linezolid. J Clin Microbiol 2004;42:929-32.
23. Livermore DM et al. In Vitro Activity of the oxazolidinone RWJ-416457 against linezolid-resistant and susceptible staphylococci and enterococci. Antimicrob Agents Chemother 2007;Mar:112-14.
24. Moise PA et al. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. J Antimicrob Chemother 2002;50:1017-26.
25. Prokocimer P et al. Tedizolid Phosphate vs Linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. JAMA 2013;309:559-69 .
26. Rodríguez-Avial I et al. In vitro activity of tedizolid (TR-700) against linezolid-resistant staphylococci. J Antimicrob Chemother. 2012;67:167-69 .
27. Rubinstein E et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized double-blind study. Clin Infect Dis 2001;32:402-12.
28. Rupprecht TA. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system system infections. Eur J Neurol 2005;12:536-42.
29. Sabbatani S et al. Linezolid in the treatment of severe central nervous system infections resistant to recommended antimicrobial compounds. Infez Med 2005;13:112-19.
30. Swaney SM et al. The oxazoldinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3251-55.
31. Till M. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2002;34:1412-14.
32. Urbina O et al. Potential role of tedizolid phosphate in the treatment of acute bacterial skin infections. Drug Des Devel Ther. 2013;7:243-65 .
33. Vara Prasad JVN. New oxazolidinones. Curr Op Microbiol 2007;10:454-60 .
34. Villani P et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:936-37.
35. Von de Lippe B et al. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)-a report of ten cases. J Infect 2006;52:92-96.
36. Yong D et al. In vitro activities of DA-7867, a novel oxazolidinone, against recent clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:352-357.
37. Yoon EJ et al. In vitro and in vivo activities of DA-7867, a new oxazolidinone, against aerobic gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2498-2500.

Drogas Ativas contra Micobactérias

CAPÍTULO 24

A terapêutica da tuberculose, da hanseníase e de infecções pelas chamadas micobactérias atípicas (*M. avium-intracellulare, M. kansasii, M. fortuitum* e outros) é realizada com associação de drogas antimicrobianas, considerando o sinergismo mostrado pelas substâncias ativas e a prevenção da resistência entre os microrganismos causadores. Já apresentamos, no capítulo sobre rifamicinas, os esquemas terapêuticos específicos da tuberculose e da hanseníase, enfatizando que, no tratamento atual dessas doenças, o emprego da rifampicina é mandatório. Já no tratamento da infecção pelo *M. avium-intracellulare*, é fundamental o uso da claritromicina ou da azitromicina. Além das rifamicinas e dos macrolídeos, os aminoglicosídeos, a amoxicilina associada com ácido clavulânico, as quinolonas e as sulfonas são, também, empregados no tratamento de infecções por micobactérias e já foram apresentados em capítulos precedentes. Neste capítulo, serão apresentados outros antibióticos e quimioterápicos utilizados no tratamento de micobacterioses.

ANTIBIÓTICOS ANTIMICOBACTÉRIAS

Na tuberculose, a capreomicina, a cicloserina e a viomicina, antibióticos peptídicos, eventualmente são utilizados em esquemas alternativos de tratamento da doença.

Capreomicina

A capreomicina é um antibiótico polipeptídico complexo, obtido do *Streptomyces capreolus* e comunicado em 1959, que apresenta moderada atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias (*M. kansasii, M. phlei, M. avium*). Estirpes do *M. tuberculosis* resistentes a estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol, ciclosserina e etionamida, usualmente, permanecem sensíveis à capreomicina. A resistência à capreomicina é rapidamente desenvolvida no bacilo da tuberculose quando este antibiótico é usado isoladamente na terapêutica. A droga exerce ação bacteriostática, por mecanismo de ação desconhecido.

A capreomicina não é absorvida por via oral, sendo utilizada por via IM. Excepcionalmente, pode ser administrada por via IV, diluída em solução glicosada ou salina, em infusão lenta. A distribuição tissular da capreomicina não é suficientemente conhecida, sabendo-se que 50% da dose administrada são eliminados por via renal nas primeiras oito horas, sem sofrer metabolização. Pequena porção da droga é eliminada por via biliar. Em pacientes com insuficiência renal, a capreomicina sofre acúmulo, sendo necessária a dosagem dos níveis séricos. Quando isto não é possível, nos casos com insuficiência renal grave, deve-se reduzir a dose em cerca de 75%. A hemodiálise retira a droga da circulação sanguínea.

A capreomicina é uma droga de alta toxicidade para o 8º par craniano e para os rins, principalmente em tratamentos prolongados. Provoca lesão vestibular e auditiva e necrose tubular, estando sua concentração terapêutica próxima à concentração tóxica. Por tal motivo, a capreomicina foi, praticamente, abandonada, só sendo utilizada no tratamento da tuberculose em casos de resistência às demais drogas tuberculostáticas, principalmente à es-

treptomicina e à amicacina. Nessa circunstância, esse antibiótico é utilizado em associação com o etambutol e uma terceira droga (etionamida, pirazinamida, quinolona, ciclosserina), e administrado em adultos na dose de 1 g por dia, por via IM, durante dois a quatro meses. Após este prazo, a dose é reduzida para 1 g duas ou três vezes na semana, até o final do tratamento. É recomendável que pacientes com mais de 60 anos recebam a dose de 0,5 g por vez. Se necessário seu uso em crianças, a dose adequada é de 15 mg/kg por vez. A capreomicina não é disponível para a comercialização em nosso país, mas é encontrada em centros de referência do Ministério da Saúde especializados no tratamento da tuberculose. A droga é disponível nos EUA e outros países com o nome Capastat® ou Caprocin® (Lilly), em ampolas com 1 g.

Cicloserina

A cicloserina foi descoberta em 1955, originada de diversas espécies de *Streptomyces*. Atualmente, a droga é obtida por síntese laboratorial. É um antibiótico monopeptídico que tem atividade sobre bactérias gram-positivas e a *Escherichia coli*, porém em altas concentrações, impossíveis de serem alcançadas no homem devido à sua toxicidade. Não obstante, apresenta boa atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*, e é empregada como droga de reserva na terapêutica da tuberculose. Ademais, a cicloserina é ativa contra espécies de micobactérias não tuberculosas, especialmente o *M. avium-intracellulare* (MAC). A droga difunde-se por todo o organismo, atravessando as barreiras hemoliquórica e placentária. Elimina-se pela urina. Para o tratamento da tuberculose, a cicloserina é administrada por via oral em dose de 10 a 25 mg/kg/dia, em geral utilizando-se 250 mg, duas a três vezes ao dia, em adultos. Não se deve ultrapassar a dose de 1 g/dia.

É um medicamento altamente tóxico para o sistema nervoso, mesmo em doses baixas, causando cefaleia, insônia ou sonolência, tonteiras, parestesias, tremores, convulsões, delírios, alucinações, agitação ou letargia, desinibição ou depressão e coma. Seu uso em tuberculose está, praticamente, abandonado, tendo em vista as novas drogas tuberculostáticas. Eventualmente, poderá ser indicada em pacientes com tuberculose por cepas multirresistentes ou em casos de infecção pelo MAC. A cicloserina é disponibilizada em nosso país somente em centros governamentais de referência de tratamento da tuberculose multirresistente.

Terizidona

A terizidona é um derivado da cicloserina sintetizado em 1965, utilizada também como droga de reserva na terapia da tuberculose. Tem ação tuberculostática. É absorvida somente por via oral, devendo ser administrada fora das refeições e com água. Distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo concentração no liquor. Não é metabolizada no fígado, eliminando-se pelo rim de modo quase integral. Não se conhece efeito teratogênico dessa droga, que pode ser administrada à gestante, à nutriz e ao hepatopata.

A terizidona não deve ser administrada junto com a isoniazida, por haver potencializaçao de efeitos tóxicos. Administrada junto com álcool pode causar convulsões. Apresenta atividade contra o bacilo de Koch similar à da cicloserina, mas destaca-se por sua menor toxicidade neurológica, registrando-se menor ocorrência de cefaleia, insônia e manifestações psíquicas com o seu uso.

A terizidona compõe o esquema de tratamento da tuberculose multidrogarresistente, associada com estreptomicina, levofloxacino, etambutol e pirazinamida (Tabela 16.4, do Capítulo 16). É administrada na dose única diária de 20 mg/kg, com dose máxima de 1 g/dia. A terizidona é apresentada em cápsulas contendo 250 mg.

Viomicina

A viomicina é um antibiótico polipeptídico com atividade sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, administrado somente por via intramuscular, em doses de 1 a 2 g/dia, com intervalos de dois a três dias entre cada aplicação. A droga foi abandonada para o tratamento da tuberculose devido à sua toxicidade para o rim e o sistema nervoso periférico, causando insuficiência renal, bloqueio neuromuscular, lesão do oitavo par craniano, distúrbios hidro-

eletrolíticos, hipopotassemia, além de fenômenos alérgicos.

QUIMIOTERÁPICOS ATIVOS CONTRA MICOBACTÉRIAS

Isoniazida

Em 1952, Bernstein e col. e outros pesquisadores demonstraram que a hidrazida do ácido isonicotínico, sintetizada por Mayer e Mally, em 1912, exercia potente ação sobre o bacilo da tuberculose, iniciando-se o seu emprego clínico. A continuação das pesquisas possibilitou a descoberta da etionamida e da iproniazida, outros derivados piridínicos com ação antituberculosa (dos quais o segundo é altamente tóxico para o homem).

A hidrazida do ácido isonicotínico, oficializada com o nome isoniazida e abreviada pela sigla INH, apresenta potente atividade sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, agindo também sobre algumas cepas de micobactérias atípicas (*M. kansasii*, *M. xenopi)*. Entretanto, não tem ação sobre o complexo *Mycobacterium avium-intracellulare.* Constitui, juntamente com a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol, medicamento de primeira escolha para o tratamento de todas as formas da tuberculose.

A isoniazida tem ação tanto em pH ácido como em pH alcalino, e é capaz de penetrar nas células e exercer ação sobre os bacilos intra e extracelulares. É um quimioterápico essencialmente bactericida sobre as micobactérias em crescimento ativo (multiplicação rápida). Sua ação sobre os germes de crescimento lento (geralmente intracelulares) e os de multiplicação intermitente (geralmente extracelulares) é pequena ou ausente. A isoniazida não atua sobre o *M. tuberculosis* em estado dormente. Seu mecanismo de ação é complexo, admitindo-se que provoca quelação de íons metálicos, especialmente do cobre, essenciais ao metabolismo da micobactéria sensível. É também inibidora da síntese de lipídios precursores do ácido micólico, importante componente da parede celular do *M. tuberculosis*, por interferir na enzima micolase-sintetase, resultando na formação de bacilos estruturalmente deficientes, que são lisados. Além disso, admite-se sua ação no metabolismo da glicose e na respiração celular das micobactérias em geral, possivelmente, por competir com a nicotinamida na formação do NAD (nicotinamida-adenina-nucleotídeo), elemento formador de citocromos que participam como co-enzimas nos processos metabólicos. Por fim, é também referida a interferência da INH na síntese de proteínas e na formação do ADN e ARN das micobactérias.

O *M. tuberculosis* tem uma frequência de mutação natural originando cepas resistentes à INH em torno de 1×10^6, estimando-se a resistência primária no Brasil em cerca de 3%, enquanto na Bolívia atinge 32% e nos Estados Unidos, 16%.

A isoniazida é bem absorvida por via oral, com biodisponibilidade próxima de 100%, sofrendo interferência nesta absorção por substâncias alcalinas. Por esse motivo, não deve ser administrada concomitantemente com drogas antiácidas. A injeção intramuscular provoca níveis séricos semelhantes aos obtidos por via oral. Após sua absorção, difunde-se por todos os líquidos e tecidos orgânicos, atingindo alta concentração no meio intracelular, bem como no líquido cefalorraquidiano, líquido pleural e no escarro. Sua meia-vida sérica é de uma a três horas, dependendo da rapidez de seu metabolismo. A INH concentra-se em material caseoso, mantendo níveis e atividade terapêutica nas lesões tuberculosas por tempo mais prolongado que o de sua circulação sérica. Cruza, facilmente, a barreira placentária, atingindo concentração no feto e no líquido amniótico. É excretada pelo leite.

A isoniazida é metabolizada no fígado, sofrendo acetilação pela enzima N-acetiltransferase e formando-se o ácido nicotínico e acetilidrazina, substâncias sem ação tuberculostática. Existem variações individuais na rapidez com que esta acetilação ocorre, dividindo-se as pessoas em acetiladores rápidos e acetiladores lentos. A eliminação da isoniazida e dos seus metabólitos se faz pelo rim. Em pacientes com insuficiência renal leve e moderada, não há a necessidade de modificação na administração da droga; porém, nos pacientes com insuficiência renal grave com anúria, recomenda-se reduzir a dose pela metade. A INH é dialisável em 100% por hemodiálise e em 70% por diálise peritoneal, indicando-se

uma dose plena da droga (300 mg em adultos) após esses processos dialíticos.

A ampla utilização da isoniazida demonstrou sua boa tolerância e baixa toxicidade em doses terapêuticas, raramente provocando náuseas e vômitos. Eventualmente, pode causar reações de hipersensibilidade, sob a forma de febre, exantemas, icterícia colestática e artralgias. Raramente, foram descritas leucopenia, trombocitopenia, anemia, acne e alterações neuropsíquicas, com depressão, excitabilidade, convulsões, ataxia, tonteiras, tremores, psicoses, relacionadas com a dose e distúrbios neuropsiquiátricos prévios. Pode ocorrer neuropatia periférica por competição da isoniazida com a vitamina B_6, sobretudo em indivíduos com carência desta vitamina por desnutrição ou alcoolismo, ou ao se usar doses elevadas. Esse efeito adverso é prevenível e reversível com a administração de doses suplementares de 40 mg/dia, via oral de vitamina B_6 (piridoxina). É relatada neurite óptica em alguns pacientes, reversível com a suspensão precoce da droga. Raramente, é descrita ginecomastia relacionada ao uso da isoniazida.

O efeito colateral de maior importância da isoniazida é a hepatite tóxica, que pode ocorrer tanto em acetiladores rápidos como lentos. Tal paraefeito raramente provoca manifestações clínicas, mas já se descreveram casos de necrose maciça do fígado. Sua ocorrência é excepcional na criança e no adolescente, aumentando com a idade. Estima-se que o risco do quadro clínico da hepatite seja de 0,3%, em pessoas entre 20 e 34 anos de idade; de 1,2%, entre 35 e 49 anos; e de 2,3%, acima dos 50 anos de idade. Entretanto, é referido que 20% do total dos pacientes tratados podem apresentar alterações nos testes enzimáticos hepáticos, desde alterações discretas até elevação significante das transaminases sanguíneas, que obriga à suspensão do uso da droga. A incidência da hepatite é maior em hepatopatas crônicos, alcoólatras e nos tratamentos associados com a rifampicina e a pirazinamida.

A isoniazida tem sido considerada uma droga de segurança para uso na gestante, não causando alterações teratogênicas. Entretanto, as grávidas devem receber doses suplementares diárias de 50 mg de vitamina B_6, pois são descritos retardo mental, letargia, convulsões e mioclonias em crianças nascidas sob o uso da droga, atribuídas à sua interferência no metabolismo da piridoxina no feto.

A isoniazida inibe o metabolismo hepático do diazepam e da fenitoína, causando elevação da concentração sérica destas substâncias e aumento do risco de manifestações tóxicas.

A única indicação da isoniazida consiste na terapêutica e profilaxia da tuberculose. O esquema de tratamento da tuberculose adotado no Brasil, tanto para a forma pulmonar como para a extrapulmonar, utiliza a associação da isoniazida com a rifampicina, o etambutol e a pirazinamida, durante dois meses, e, em seguida, a isoniazida mais a rifampicina, por mais quatro meses. Na meningite tuberculosa, a segunda fase do tratamento é feita com a isoniazida associada com a rifampicina por sete meses, isto é, mantida até completar nove meses de tratamento. A dose recomendada para o tratamento da tuberculose em adultos é de 400 mg, em dose única tomada em jejum, junto aos demais medicamentos. Em crianças, a dose é de 10 mg/kg/dia, até alcançar a dose de adultos. Na meningite tuberculosa, a dose para crianças é duplicada, até o limite da dose de adultos (ver Tabela 16.1, no Capítulo 16).

Além de sua indicação na terapêutica, a isoniazida é empregada na profilaxia da tuberculose em situações definidas no capítulo sobre o uso profilático de antimicrobianos (ver Capítulo 10).

A isoniazida consta da RENAME e está disponível nos órgãos governamentais de atendimento à saúde (Postos e Centros de Saúde e Hospitais Públicos), apresentada em comprimidos com 100 mg e em cápsulas contendo 200 mg, associada com 300 mg de rifampicina. A isoniazida não é comercializada em especialidades farmacêuticas.

Etionamida

A etionamida, também conhecida pela sigla ETH, é uma tioamida derivada do ácido isonicotínico, descoberta em 1956, que tem atividade tuberculostática em concentrações toleráveis pelo homem. Essa droga tem a vantagem de mostrar-se ativa contra cepas do *M. tuberculosis* resistentes à isoniazida. Ademais, é ativa também contra o *M. leprae*.

A etionamida exerce ação tuberculostática, agindo tanto sobre os bacilos intracelulares como sobre os extracelulares. A droga é degradada para H_2S e ácido isonicotínico, o qual é incorporado à enzima difosfopiridina nucleotídeo (ou nicotinamida adenina-dinucleotídeo) do bacilo, tornando-o defeituoso.

A etionamida é absorvida por via oral, não sofrendo interferência de alimentos ou antiácidos nesta absorção. Distribui-se rapidamente nos tecidos e líquidos orgânicos, inclusive no líquido cefalorraquidiano, onde atinge concentração semelhante à do plasma, independentemente do estado inflamatório das meninges. Atinge concentração no feto; desconhece-se a passagem para o leite. Sua meia-vida sérica é de três horas. É metabolizada, eliminando-se na urina quase totalmente sob a forma de metabólitos inativos.

A etionamida é tóxica também para o homem, em concentrações pouco superiores às que exercem ação sobre o bacilo de Koch. Provoca frequente intolerância digestiva, com dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia. Outros efeitos adversos são: cefaleia, hepatite tóxica, polineurites, tonteira, hipotensão arterial postural, depressão mental, alterações visuais e olfatórias, artrite, ginecomastia, impotência sexual, exantemas, convulsões, púrpura e, raramente, bócio. A hepatotoxicidade é referida em 5% dos pacientes que a utilizam. A droga é contraindicada em enfermos com insuficiência hepática, insuficiência renal e alcoólatras. É, também, contraindicada na gestante, por ser teratogênica em animais. No entanto, a etionamida tem sido administrada em gestantes com tuberculose multidrogarresistente, sem ter ocasionado má-formações congênitas nas crianças nascidas destas mulheres.

Devido a seus efeitos tóxicos, a etionamida só é empregada na tuberculose e na hanseníase como droga de escolha secundária, nos casos de resistência aos medicamentos de primeira linha. Nessa circunstância, a etionamida é administrada no tratamento da tuberculose em associação com a estreptomicina, o etambutol e a pirazinamida, durante três meses. Em seguida, a associação da etionamida é feita somente com o etambutol, por mais nove meses. Na hanseníase, a etionamida é utilizada somente nos casos multibacilares, em associação com a rifampicina e a clofazimina, nos pacientes impossibilitados de usar a dapsona, ou associada com a dapsona e a rifampicina, quando houver impossibilidade de usar a clofazimina (ver Capítulo 16).

Na tuberculose, é utilizada na dose de 750 mg, em dose única diária, em adultos (12 mg/kg/dia, em crianças). Na hanseníase, é administrada na dose única diária de 250 mg, em adultos (5 a 10 mg/kg/dia, em crianças). A etionamida consta da RENAME e é apresentada em drágeas e comprimidos contendo 250 mg, fornecidos pelos órgãos públicos de atendimento à saúde. Não é comercializada.

Protionamida

A protionamida (PTH) é, também, uma tioamida com atividade contra micobactérias semelhante à da etionamida, havendo resistência cruzada entre as duas drogas. Sua farmacocinética e efeitos adversos são também similares aos da etionamida, apresentando maior hepatotoxicidade. A PTH é utilizada no tratamento da tuberculose e da hanseníase, em substituição à etionamida, com melhor tolerabilidade. É, também, administrada por via oral, em doses de 375 mg/dia, em adultos (5 a 10 mg/kg/dia, em crianças). Em alguns países, é disponível em formulação associada com a isoniazida e a dapsona, destinada ao tratamento da hanseníase. Não é disponível no Brasil.

Pirazinamida

A pirazinamida, conhecida pela sigla PZA, é o análogo pirazínico da nicotinamida. É convertida no organismo a ácido pirazinoico, a substância ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*. A conversão se faz pela enzima nicotinamidase, produzida pelo bacilo da tuberculose, e ocorre, sobretudo, em pH baixo. Por isso, a pirazinamida atua sobre os germes de localização intracelular no macrófago, uma vez que o meio ácido aí existente proporciona as melhores condições para sua eficácia. A droga é pouco ativa sobre os bacilos presentes no *caseum* e em paredes cavitárias, onde o pH é alcalino.

Por sua ação intracelular, a pirazinamida atua sobre a população bacilar de desenvolvimento lento, suplantando a ação da isoniazida,

o etambutol e da rifampicina. Por outro lado, por ser um quimioterápico bactericida, sua ação é superior à de outras drogas ativas no meio intracelular, como a etionamida, o etambutol e a tiacetazona, de ação somente bacteriostática. Considerando suas propriedades favoráveis contra o bacilo de Koch, a pirazinamida é, atualmente, situada na primeira linha de drogas antituberculosas, em associação com a isoniazida e a rifampicina. A pirazinamida não tem ação contra o complexo *Mycobacterium avium-intracellulare.* O mecanismo de ação da pirazinamida não é bem conhecido, supondo-se que sua forma ativa, o ácido pirazinoico, agindo no meio intracelular da micobactéria, inativa a enzima ácido graxo sintetase I, impedindo, assim, a síntese do ácido micólico da parede celular do microrganismo.

A pirazinamida é absorvida por via oral de maneira quase completa. Distribui-se facilmente no organismo, inclusive no liquor, onde atinge concentração similar à do plasma. A droga também atinge elevada concentração nas células alveolares e no fluido epitelial do pulmão, similar à obtida no sangue. Sua meia-vida sérica é de nove a 10 horas. Liga-se às proteínas do sangue em 50%. É metabolizada no fígado, principalmente a ácido pirazinoico, o metabólito ativo da substância original. A eliminação da pirazinamida se faz em 70% pelos rins, mas somente em 4% a 14% sob a forma inalterada. Em pacientes com insuficiência renal grave, com depuração da creatinina inferior a 10 ml/min, a dose deve ser reduzida para 20 mg/kg/dia.

A droga é tóxica para o organismo humano, observando-se elevada frequência de efeitos adversos com doses altas, o que limitou, durante longo tempo, seu emprego na clínica. Atualmente, sabe-se que, para se obter seu efeito antituberculoso, não é necessária a utilização de altas concentrações. Isso permitiu a redução da dose, com consequente diminuição dos efeitos colaterais. Nas doses atuais recomendadas, a tolerância à pirazinamida é boa e seu paraefeito principal é a hepatotoxicidade. Estima-se que esta alteração ocorra em 2% a 6% dos pacientes, havendo potencialização do efeito tóxico pela associação com a rifampicina e a isoniazida. Outros efeitos colaterais incluem astenia, náuseas, tonteiras, disúria, dores articulares, erupções, febre, fotossensibilidade e irritabilidade. O medicamento aumenta a concentração de ácido úrico no sangue e pode desencadear crises de gota em pacientes geneticamente predispostos, devendo ser usado com cautela em indivíduos com hiperuricemia. Artralgia é um efeito adverso frequente com o uso da PZA e, em geral, regride em oito semanas, mesmo com a continuação da terapêutica. A queixa articular melhora com o uso de aspirina, mas não de alopurinol. Pacientes com hipersensibilidade podem adquirir coloração bronzeada na pele ao se exporem à luminosidade excessiva. Não há registro de efeito teratogênico da pirazinamida usada durante a gravidez. A droga é contraindicada em pacientes com hepatopatia crônica e na insuficiência hepática aguda.

A pirazinamida é utilizada na terapêutica da tuberculose como droga de primeira linha, na dose de 35 mg/kg/dia, em adultos, recebendo a dose de 2 g/dia, em dose única pela manhã, juntamente com a isoniazida, o etambutol e a rifampicina. Seu uso, habitualmente, é recomendado por dois meses. Este quimioterápico faz parte da RENAME, apresentado em comprimidos com 500 mg, e é disponível em instituições governamentais de atendimento à saúde. Não é comercializado.

Morfazinamida

A morfazinamida (MZA), descrita em 1962, tem atividade contra o bacilo da tuberculose similar à da pirazinamida e tem potencialidade hepatotóxica igual a esta droga. É absorvida por via oral; contudo, não oferece qualquer vantagem comparativamente à pirazinamida.

Etambutol

O etambutol, conhecido pela sigla EMB, é uma poliamina do butanol, apresentada em 1961, que mostra atividade sobre o bacilo da tuberculose e outras micobactérias. Além do *M. tuberculosis*, o etambutol é, habitualmente, ativo contra *M. kansasii*, *M. avium-intracellulare*, *M. marinum*, *M. szulgai* e *M. xenopi*. A maioria das cepas do bacilo da tuberculose mostra-se sensível ao etambutol, incluindo

aquelas que são resistentes à isoniazida e à estreptomicina.

O etambutol exerce ação bacteriostática, atuando tanto sobre os bacilos intracelulares como extracelulares. Seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição da síntese de ácidos nucleicos da bactéria. A droga é bem absorvida por via oral, e é maior a absorção quando administrada em jejum. O uso concomitante de antiácidos reduz a absorção do etambutol em 30%. Sua meia-vida sérica é de três a quatro horas, mantendo níveis tissulares ativos por 24 horas. Não atravessa a barreira hemoliquórica em indivíduos sadios, mas, em pacientes com meningite tuberculosa, a concentração liquórica corresponde a 10% a 50% da sanguínea. É excretado, principalmente, por via renal e em pequena porção pelas fezes, eliminando-se em cerca de 80% sob forma inalterada, ativa; somente 20% são eliminados sob a forma de metabólitos.

O etambutol (EMB) é recomendado no tratamento da tuberculose em associação com a rifampicina (RMP), a pirazinamida (PZA) e a isoniazida (INH) conforme discutido no Capítulo 16. No tratamento da tuberculose, o etambutol é usado na dose de 20 mg/kg/dia, em adultos com mais de 50 kg recebendo a dose de 1.200 mg/dia, tomada por via oral, em dose única diária, em jejum, juntamente com outras drogas antituberculosas. Em crianças abaixo de 10 anos de idade não está indicado o emprego do etambutol devido à possibilidade de ocorrer neurite óptica e esse efeito adverso não ser notado pela criança. Além da terapêutica da tuberculose, o etambutol é utilizado no tratamento de micobacterioses atípicas. Especialmente nas infecções pelo complexo *M. avium-intracellulare* (MAC) em pacientes com aids, o etambutol é empregado na dose já referida em associação com a claritromicina (500 mg de 12/12 horas, em adultos) ou a azitromicina (500 mg/dia) e um terceiro fármaco. O mais recomendado é a rifabutina, na dose de 300 mg/dia. Na ausência da rifabutina pode-se empregar uma fluorquinolona (ofloxacino, 400 mg 12/12 h, ou ciprofloxacino, 750 mg/dia, ou levofloxacino, 500 mg/dia). Nos pacientes com grave depressão imunitária, pode-se acrescentar como quarta droga a amicacina ou a estreptomicina, ambos na dose de 15 mg/kg (adultos, 1 g), administradas três vezes por semana por via IM, durante oito semanas. Em pacientes idosos ou com menos de 50 kg, a dose dos aminoglicosídeos deve ser reduzida para 6 mg/kg. Nesses pacientes, a dose da claritromicina também deve ser reduzida para 500 mg/dia, a fim de serem evitados efeitos adversos. A claritromicina e o etambutol serão administrados, pelo menos, durante 12 meses e só serão suspensos quando a recuperação imunológica do paciente com o uso de drogas antirretrovirais revelar níveis de CD4 superiores a 100 cels/mm^3 mantidos por seis meses.

O etambutol (15 mg/kg/dia) associado com rifampicina (600 mg/dia) e com isoniazida (300 mg/dia) é também indicado no tratamento da infecção pulmonar e sistêmica por *Mycobacterium kansasii*, mantida a terapêutica por 12 a 18 meses. A terapia recomendada para infecções por essa bactéria resistente à rifampicina inclui a isoniazida em dose elevada (900 mg/dia), associada com etambutol e com claritromicina, podendo ser utilizada o cotrimoxazol como quarta droga.

O EMB é habitualmente bem tolerado. Os efeitos adversos são raros, manifestados por náuseas, tonteiras, dor abdominal, cefaleia, confusão mental, desorientação, artralgias, alopecia ou reações de hipersensibilidade (febre, erupções). A droga pode diminuir a eliminação renal do ácido úrico, aumentando sua concentração sanguínea, e desencadear crises de gota. O etambutol é uma droga considerada segura para uso durante a gravidez.

O principal efeito colateral do EMB é a neurite retrobulbar, possível de ocorrer em 1% a 5% dos pacientes recebendo as doses atualmente recomendadas. Esta alteração tóxica se manifesta por diminuição do campo visual, principalmente a perda da visão lateral, redução da acuidade visual, escotoma central e cegueira para as cores vermelha e verde. Esta toxicidade pode ser uni ou bilateral e costuma ser reversível, em tempo mais ou menos longo, com a suspensão da droga. A alteração para a visão de cores é um dos principais indícios da intoxicação pela droga. Caso a terapia com o etambutol não seja descontinuada, pode ocorrer atrofia óptica, com alteração irreversível da visão. Devido à dificuldade em verificar o distúrbio visual em crianças pequenas, o etam-

butol é contraindicado em menores de cinco anos de idade.

O etambutol não apresenta hepatotoxicidade, e é empregado em pacientes com alterações da função hepática. Nos pacientes com insuficiência renal moderada, a dose deve ser reduzida para 7,5 a 10 mg/kg/dia e, nos com insuficiência renal grave, para 5 mg/kg/dia. O ajuste também pode ser feito pelo espaçamento das tomadas do medicamento, utilizando-se a dose normal a cada 36 horas nos enfermos com insuficiência renal moderada e, a cada 48 horas, nos com insuficiência renal grave. O etambutol é retirado em quantidade significativa pela hemodiálise e diálise peritoneal, sendo necessária a administração de uma dose suplementar após o processo dialítico.

O etambutol consta da RENAME e sua distribuição é realizada pelos serviços governamentais de assistência à saúde, apresentado em comprimidos com 400 mg e em xarope com 125 mg/5 ml. Não é disponível comercialmente no Brasil.

Tiacetazona

A tiacetazona, também conhecida como tibiona e amitiozona, descoberta em 1946, é um derivado da tioureia, com ação contra micobactérias, e foi utilizada associada à isoniazida e à estreptomicina em substituição ao ácido paraaminossalicílico, na terapêutica da tuberculose. Seu baixo custo e a facilidade de composição com a isoniazida em um mesmo comprimido simplificaram o esquema tríplice do tratamento. Entretanto, seus efeitos colaterais e sua atividade somente bacteriostática diminuíram a sua importância, sendo substituída por drogas mais potentes. Além da atividade tuberculostática, a tiacetazona mostrou-se ativa no tratamento da hanseníase, especialmente a forma tuberculoide da doença. Com a continuação de seu uso, porém, ocorre o desenvolvimento de resistência do *Mycobacterium leprae,* o que limita a utilização do medicamento.

A tiacetazona age tanto no meio extracelular como no meio intracelular. Seu mecanismo de ação não é bem conhecido, supondo-se que provoque quelação de íons metálicos essenciais ao desenvolvimento do *M. tuberculosis*. Mesmo quando se utilizam doses elevadas da tiacetazona, sua ação é somente bacteriostática para o bacilo de Koch, de tal maneira que seu principal papel na terapêutica da tuberculose é o de evitar a emergência de resistência à isoniazida. Este quimioterápico é tóxico para o homem em concentrações pouco acima das necessárias para exercer ação terapêutica.

A tiacetazona é bem absorvida por via oral. Sofre metabolização no organismo, eliminando-se por via urinária em 20% como droga natural. Sua meia-vida sérica é de 12 horas.

A toxicidade da tiacetazona é conhecida desde o início de seu uso clínico. Náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso e tonteira podem ocorrer em até 10% dos pacientes. A droga é causa, também, de manifestações de hipersensibilidade, surgindo prurido, erupção maculopapular e até síndrome de Stevens-Johnson e dermatite esfoliativa. É também hepatotóxica, neurotóxica e pode causar depressão medular, acompanhada de anemia, leucopenia e agranulocitose. Esses fenômenos são mais observados quando se utilizam doses diárias de 200 mg ou mais e variam com a etnia do paciente, sua dieta e fatores ambientais não bem definidos.

Um novo elemento de preocupação com o emprego da tiacetazona refere-se à maior frequência e maior gravidade dos fenômenos tóxicos em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). O risco de reações cutâneas graves, com síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, é maior em pacientes positivos para o HIV, ocorrendo em mais de 20% dos pacientes, com a mortalidade em 3% dos casos, e são tanto mais graves as manifestações de toxicidade quanto maior for a imunodepressão do enfermo.

O emprego da tiacetazona na terapêutica da tuberculose está atualmente superado, com o advento de drogas mais ativas e com menor toxicidade. Entretanto, a droga é, ainda, utilizada em países subdesenvolvidos da África, considerando seu baixo custo e facilidade de administração. Habitualmente, inicia-se o tratamento com o esquema de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e, em seguida, é costume manter a isoniazida (300 mg) associada no mesmo comprimido com a tiacetazona (150 mg), por seis meses. Contudo, tendo em vista a pequena atividade da tiacetazona e a

possibilidade de reações cutâneas graves em pacientes infectados pelo HIV, risco que é maior em países africanos devido à elevada soroprevalência para o HIV, a droga vem sendo retirada mesmo nestes países.

Também na hanseníase a tiacetazona é pouco empregada na atualidade, permanecendo como droga de reserva. A posologia recomendada é de 100 a 150 mg por dia, fracionados em duas tomadas. Sua ação terapêutica na hanseníase é muito lenta, só negativando o muco nasal após cerca de dois anos de tratamento.

A tiacetazona é, também, conhecida pelos nomes Contebem® e Tebessal®, mas não é encontrada comercialmente, e somente é disponível em instituições governamentais de atenção à saúde.

Ácido Paraaminossalicílico (PAS)

Conhecido desde 1902, o ácido paraaminossalicílico (PAS) e seus sais foram introduzidos em 1946, no tratamento da tuberculose, e compuseram, durante vários anos, a terapêutica tríplice da doença, juntamente com a isoniazida e a estreptomicina. A droga foi ensaiada, também, no tratamento da hanseníase, não demonstrando qualquer valor terapêutico.

O PAS apresenta atividade tuberculostática sobre os bacilos de localização extracelular. É, atualmente, muito pouco utilizado no tratamento da tuberculose, devido à sua ação lenta e à dificuldade para sua administração por via oral, que exige a ingestão de grande quantidade de comprimidos.

O PAS é utilizado sob a forma de ácido ou como sal de sódio, potássio e cálcio, destacando-se o paraaminossalicilato de cálcio, por sua melhor tolerância e solubilidade. Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da síntese de ácido fólico e ácido folínico por mecanismo competitivo com o ácido paraaminobenzoico (PABA), de maneira similar à ação dos derivados sulfamídicos. O PAS e seus sais são administrados, principalmente, por via oral, podendo também ser usada a via intravenosa. A droga não tem propriedades antipirética nem anti-inflamatória. Devido à sua ação irritante, provoca efeitos colaterais digestivos com frequência, manifestados por náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Pode causar alterações tóxicas no fígado e também exercer uma ação antitireoideana, com o aparecimento de bócio.

Considerando sua ação tuberculostática menor, a incidência frequente de efeitos adversos com seu uso e a ocorrência de resistência do *M. tuberculosis*, o PAS é, atualmente, uma substância superada por novos medicamentos antituberculosos, figurando como droga de reserva.

O PAS é administrado na dose de 150 a 200 mg/kg/dia, o que significa uma posologia diária de 12 g para o adulto. Esta elevada dosagem torna necessário seu fracionamento em duas ou três tomadas diárias. A droga não é mais comercializada no Brasil.

Clofazimina

A clofazimina é um corante de cor vermelha brilhante do grupo das fenazinas, sintetizada em 1957, que exerce ação anti-inflamatória e tem atividade contra o *Mycobacterium leprae, M. tuberculosis*, *M. bovis* e micobactérias atípicas, especialmente o *M. ulcerans* e o *M. avium-intracellulare*.

Tem ação bacteriostática, atuando sobre o ADN das micobactérias por mecanismo desconhecido. Além de sua ação antimicrobiana, tem ação anti-inflamatória, o que é de importância na hanseníase, por evitar o surgimento de eritema nodoso. A clofazimina é uma das principais drogas utilizadas contra o *Mycobacterium leprae.*

A absorção da clofazimina após administração por via oral é parcial, apresentando a biodisponibilidade de 40% a 60%. Os alimentos, inclusive o leite, favorecem a absorção por via oral. A droga é lipofílica e organodepositária, concentrando-se no tecido adiposo, fígado, baço, linfonodos, pele e macrófagos. Sua meia-vida é de cerca de 70 dias. A ação terapêutica da clofazimina depende do seu uso continuado, surgindo o efeito bacteriostático somente após 50 dias de tratamento e melhora clínica evidente das lesões da hanseníase no sexto mês. Elimina-se pela urina e pelas fezes, basicamente como droga ativa, não metabolizada. Atravessa a barreira placentária e aparece no leite materno, podendo causar hiperpigmentação no concepto. Apesar deste efeito, é con-

siderada uma droga segura para o tratamento da hanseníase na gestante, pois não causa máformações ou lesões tóxicas no feto.

Na atualidade, a clofazimina faz parte da poliquimioterapia recomendada na hanseníase, estando indicada em associação com a rifampicina e a dapsona, no tratamento das formas multibacilares da doença (virchovianos, dimorfos). Nos enfermos adultos com essa forma da doença, a clofazimina é utilizada nas doses de 300 mg, uma vez por mês, supervisionada, e 50 mg diariamente, autoadministrada, em associação a rifampicina e a dapsona, conforme apresentado na Tabela 15.4 do Capítulo 15, sobre rifamicinas. Crianças recebem doses proporcionais, apresentadas na Tabela 15.5 do citado capítulo.

Nas infecções por micobactérias atípicas, a clofazimina pode ser uma alternativa, em associação com a claritromicina e o etambutol, podendo ser ainda acrescentada a amicacina. No entanto, na terapia da infecção pelo *M. avium-intracellulare*, a associação de drogas mais eficaz é a claritromicina (ou azitromicina), com etambutol e a rifabutina ou o ofloxacino. Recorde-se que as quinolonas são antagônicas com as rifamicinas, não devendo ser prescritas associadas. Nas micobacterioses, a dose da clofazimina é de 100 mg/dia, em adultos, devendo a droga ser mantida durante pelo menos seis meses.

A clofazimina é um valioso auxiliar no tratamento do eritema nodoso, especialmente em mulheres grávidas, nas quais a talidomida é contraindicada.

A clofazimina é bem tolerada quando administrada em doses não superiores a 100 mg por dia. Cora as fezes, o suor e a pele com uma coloração vermelho-pardacenta, que pode perdurar por mais de um ano após a suspensão da droga. Além deste inconveniente, a clofazimina é causa frequente de xerodermia e fotossensibilidade, devendo os doentes que a utilizam evitar a luminosidade intensa. Outros efeitos adversos importantes são os relacionados com a deposição de cristais da substância na mucosa intestinal, ocorrendo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, que podem simular o quadro de abdômen agudo. A droga pode causar ictiose, eritema, prurido e ressecamento da pele. Raramente, causa icterícia, enterite, eosinofilia, hepatite, candidíase mucocutânea, neuralgia, fadiga, depressão emocional, sonolência, alteração do paladar, sangramento, tonteiras e vertigem. As reações indesejáveis são, habitualmente, de pequena intensidade e reversíveis com a redução da dosagem. Em especial, a fototoxicidade pode ser diminuída pelo uso de protetores solares e permanência do paciente na sombra. A clofazimina pode provocar alterações, aumentando a determinação laboratorial da velocidade de hemossedimentação e dosagens sanguíneas de glicose, bilirrubinas, transaminases e albumina.

A clofazimina é, também, conhecida pelo nome de fantasia Lampren®. Faz parte da RENAME com o nome Clofazimina, sendo fornecida pelos serviços governamentais de atendimento à saúde em cápsulas com 50 mg e 100 mg. O medicamento deve ser ingerido junto com alimentos ou leite.

Quinolonas

O ofloxacino, o levofloxacino e o moxifloxacino têm atividade contra o bacilo da tuberculose e são indicados na composição de esquemas de tratamento da tuberculose multirresistente. O ciprofloxacino não é recomendado nessa indicação.

BIBLIOGRAFIA

Capreomicina, cicloserina, terizidona, viomicina

1. Anderson RC et al. Pharmacology and toxicology of cycloserine. Antibiot Chemother 1956;6:360.
2. Arbex MA et al. Drogas antituberculose: fármacos de segunda linha. J Bras Pneumol 2010;36:641-56.
3. Black HR et al. Absorption, excretion and metabolism of capreomycin in normal and diseased states. Ann N Y Acad Sci 1966;135:974-82.
4. Crofton J. The chemotherapy of tuberculosis. With special reference to patients whose bacilli are resistant to the standard drugs. Br Med Bull 1960;16:55-60.
5. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet 1984;9:511-44.
6. Kass I. Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. Part II-Observations on the

efficacy of combinations of ethambutol, capreomycin and companion drugs. Tubercle 1965;46:166-77.
7. Leite G. Novo antibiótico contra a tuberculose: a ciclosserina. Rev Bras Med 1958;15:829-30.
8. Lim BT, Aquinas M. Ethambutol and capreomycin in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis 1969;99:792-93.
9. Organick AB, Wilson EM. Multiple drugs in retreatment of chronic pulmonary tuberculosis. Dis Chest 1968;53:560-72.
10. Pyle M. Etambutol e viomicina. Clin Med Am Norte 1970, p.1307.
11. Rizzo A et al. Ciclosserina e terizidona no tratamento da tuberculose pulmonar: estudo clínico da tolerância. Rev Bras Med 1969;26:119-22.
12. Schutz I et al. The combination of ethambutol, capreomycin and a third drug in chronic pulmonary tuberculosis with bacterial polyresistance. Antibiot Chemother 1870;16:43-58.
13. Steiner M. Newer and second-line drugs in the treatment of drug-resistant tuberculosis in children. Med Clin North Am 1967;51:1153-67.
14. Wilson TM. Capreomycin and ethambutol. Practitioner 1967;199:817-24.
15. Yoshikawa TT, Fujita NK. Drogas antituberculosas. Clin Med Am Norte janeiro 1982, p. 227.

Isoniazida, pirazinamida, etionamida, protionamida, morfazinamida

1. Albert A. Mode of action of isoniazid. Nature 1956; 177:525-26.
2. Arbex MA et al. Drogas antituberculose. Parte 1: fárnacos de primeira linha. J Bras Pneumol 2010;36:626-40.
3. Auclair B et al. Pharmacokinetics of ethionamide administered under fasting conditions or with orange juice, food, or antacids. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:810-14.
4. Bergogne-Berezin E et al. Gynécomaties imputables à l'isoniazide. Nouv Press Med 1976;5:213-14.
5. Bethlem N. Tratamento da tuberculose. Folha Med (Br) 1981;82:87-92.
6. Bowersox DW et al. Isoniazid dosage in patients with renal failure. N Engl J Med 1973;289:84-87.
7. Branco BC et al. Esquemas antituberculose padronizados no Brasil. J Bras Med 2000;78(4):44-53.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Campanha Nacional contra a Tuberculose. Controle da Tuberculose: uma proposta de interação ensino-serviço. 3ª ed. Rio de Janeiro:CNTC/NUTES, 1992. 174 p.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Programa de Controle da Hanseníase. Portaria nº 1.401, de 14 de agosto de 1991. Diário Oficial, seção I, pp. 16707-10, 16 ago 1991.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendaçoes para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 288 p.
11. Bravo et al. Reappraisal of the activity of morphazinamide against M. tubeculosis. Tubercle 1975;56:211-17.
12. Choudhri SH et al. Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea. Clin Infect Dis 1997;25:104-11.
13. Consenso Brasileiro de Tuberculose – 1997. J Pneumol (Rio J) 1997;23:279-42.
14. Conte JE Jr. et al. Intrapulmonary concentrations of pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1329-33.
15. Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis. Drugs 1992;43:651-73.
16. Drucker D et al. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. Ann Intern Med 1984;100:837-39.
17. Elmendorf DF Jr et al. The absorption, distribution, excretion and short-term toxicity of isonicotinic acid hydrazide in man. Am Rev Tuberc 1952;65:440-42.
18. Girling DJ. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. Bol Union Int Contra Tuberc 1984;59: 153-64.
19. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacok 1984;9:511-44.
20. Kar HK et al. Hepatitis and multi-drug therapy in leprosy with special reference to prothionamide. Indian J Lepr 1985;57:78-89.
21. Katoch K et al. Treatment of paucibacillary leprosy with a regimen containing rifampicin, dapsone and prothionamide. Indian J Lepr 1992;64:303-12.
22. Korolkovas A. Agentes antituberculosos e seu mecanismo de ação. Rev Bras Clin Terap 1975;4:197-200.
23. Kundu SK et al. Prothionamide and dapsone therapy of leprosy – a clinical study. Indian J Lepr 1985; 57:90-96.
24. Loschiavo F. Risultati clinici della terapia morfazinamidica nella malatia tubercolare. Minerva Med 1965;56:2844-46.
25. Morrone N et al. Efeitos colaterais dos tuberculostáticos. Rev Bras Clin Terap 1982;11:212-25.
26. Reed MD, Blumer SL. Farmacologia clínica das drogas antituberculosas. Clin Pediatr Am Norte 1983; 1:191-208.
27. Robinson H et al. Toxicity of pyrazinamide. Am Rev Tuberc 1954;70:423-29.
28. Ross RR. Use of pyridoxine hydrochloride to prevent isoniazid toxicity. JAMA 1958;168:273-76.
29. Torres Filho SR. Tuberculose. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p.1023.
30. Weinstein. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In: Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed., New York: MacMillan, 1975. p.1201.
31. WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report. Series 675, 1982.
32. Zavaglia C et al. Severe acute hepatitis associated with morphazinamide therapy. J Hepatol 1886;25:1001.

Etambutol

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1–S25.
2. Bethlem N. Tratamento da tuberculose. Folha Med (BR) 82(2): 87-92,1981.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendaçoes para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 288 p.
4. Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult_oi.pdf. Acesso em novembro 2013.
5. Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis. Drugs 1992;43:651-73.
6. Goldman S et al. Clinical and bacteriological results with myambutol. Antibiot Chemother 1970;16:239-56.
7. Hoy J et al. Quadruple-drug therapy for Mycobacterium avium-intracelulare bacteremia in AIDS patients. J Infec Dis 1990;161:801-05.
8. Jacobson MA et al. *Mycobacterium avium* complex and atypical mycobacterial infections in the setting of HIV infection. HIV in Site, january 2006. Disponível em: http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-01-05#S7X. Acesso em novembro 2013.
9. Kemper CA et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. Ann Intern Med 1992;116:466-72.
10. Peet EA et al. The absorption, excretion and fate of ethambutol in man. Am Rev Resp Dis 1965;91:51-58.
11. Peloquin CA et al. Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food and with antacids. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:568-72.
12. Place VA et al. Clinical pharmacology of ethambutol. Am Rev Resp Dis 1963;87:901-04.
13. Reis VLL et al. Micobactérias atípicas. Arq Bras Med 1984;58:160-69.
14. Robson JM, Sullivan FM. Antituberculosis drugs. Pharmacol Rev 1963;15:169-223.
15. Tacquet A et al. L'ethambutol dans le traitement de la tubeculose pulmonaire. Antibiot Chemother 1970;16:257-77.
16. Wilson TM. Capreomycin, ethambutol and rifampicin. Clinical experience in Manchester. Scand J Resp Dis 1969;69(Suppl):33-42.
17. Weinstein L. Antimicrobial agents. In: Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed., New York: MacMillan, 1975. p. 1090.

Tiacetazona, terizidona, ácido paraaminossalicílico

1. Becheli LM. Lepra. In: Veronesi R. Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1962. p. 293.
2. Behnisch R et al. Chemical studies on thiosemicarbazones with particular reference to antituberculous activity. Am Rev Tuberc 1950;61:1-7.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Leprologia. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra, 1960.
4. Briones FH. Avaliação das manifestações secundárias em doentes tratados com terizidona. Rev Bras Med 1970;27:271-75.
5. Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis.. Drugs 1992;43:651-73.
6. East African/British Medical Research Council. Fifth Thiacetazone Investigation Tubercle 1970;51:123-51.
7. Estado do Rio Grande do Sul, Secretaria da Saúde. Erupções cutâneas graves causadas pela tiacetazona no tratamento da tuberculose. Bol Ofic Sanit Panamer 1981;90:10-17.
8. Kelly P et al. Cutaneous reactions to thiacetazone in Zambia – implications for tuberculosis treatment strategies. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88: 113-15.
9. Korolkovas A. Agentes antituberculosos e seu mecanismo de ação. Rev Bras Clin Terap 1975;4:197-250.
10. Micheletti V et al. La terapia della tubercolosi polmonare negli psicopatice mediante terizidone. Menerva Med 1968;59:249-65.
11. Nunn P et al. Thiacetazone – avoid like poison or use with care? Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87:578-82.
12. Rizzo A. Tiacetazona em associação tríplice em tuberculosos virgens de tratamento. Folha Med (Br) 1975;71:347-52.
13. Rizzo A et al. Cicloserina e terizidona no tratamento da tuberculose pulmonar: estudo clínico da tolerância. Rev Bras Med 1969;26:119-22.
14. Rosemberg J. Quimioterapia da tuberculose. Rev Ass Med Bras 1983;29:90-101.
15. Wurzel HA, Mayoch RL. Thrombocytopenia induced by sodium paraaminosalicylic acid. JAMA 1953;153:1094-95.

Clofazimina

1. Belda W. Experimentação clínica com a clofazimina no tratamento ambulatorial da hanseníase. Anais Bras Dermat 1972;47:19-37.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.401 de 14/08/91. Controle da Hanseníase. Diário Oficial, 16 agosto 1991, seção I, p. 16707.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Monografia MS 129/92. Clofazimina. Diário Oficial, 11 fevereiro 1992, seção I, p. 1650.
4. Ellard GA. Rationale of the multidrug regimens recommended by a World Health Organization study group on chemotheraphy of leprosy for control programs. Intern J Leprosy 1984;52:395-401.
5. Gonçalves A, Gonçales NNS. A poliquimioterapia na hanseníase, com especial referência do Brasil. Bras Med 1986;23:5-10.
6. Osugue SA, Osugue JY. Hanseníase. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p.488.
7. Shepard CC. Chemotherapy of leprosy. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1969;9:37-50.
8. Silva NC et al. Terapêutica da lepra pela clofazimina. Ann Bras Dematol 1972;47:1-6.

Drogas Antiprotozoárias

CAPÍTULO 25

As infecções humanas por protozoários são conhecidas desde os primórdios da humanidade, com a descrição de epidemias de malária e de diarreias, muito provavelmente, causadas por amebas patogênicas. A doença do sono, a doença de Chagas, a giardíase, o calazar e a toxoplasmose são outros exemplos de protozooses responsáveis por elevados índices de morbidade e mortalidade entre os seres humanos.

Ao longo desta obra, discutimos diferentes medicamentos utilizados no tratamento de protozooses. Na parte sobre antibióticos, referimos a ação de macrolídeos, tetraciclinas e anfotericina B no tratamento da toxoplasmose, das leishmanioses e da malária. Igualmente, já apresentamos a ação antiprotozoária das sulfonamidas, das diaminopirimidinas e das quinolonas e discutiremos no Capítulo 25 as drogas utilizadas no tratamento da malária.

Neste capítulo, complementaremos o estudo sobre os quimioterápicos ativos contra protozoários causadores de infecção humana. Algumas drogas são, também, ativas na infecção pelo *Pneumocystis carinii*, antes situado entre os protozoários e, atualmente, estudado junto às micoses.

A nitazoxanida, um quimioterápico de recente lançamento no Brasil, com ação antiparasitária, antibacteriana e antiviral, e que exerce atividade terapêutica na giardíase e outras protozooses, será discutida no Capítulo 30.

DROGAS ANTIAMEBIANAS E ANTIGIÁRDIA

A amebíase é uma das doenças parasitárias que mais preocuparam os cientistas na busca de medicamentos eficazes, considerando a sua vasta distribuição em todos os países da Terra, a gravidade de algumas de suas formas clínicas, o desconforto e o abatimento produzidos pelo parasitismo intestinal crônico e as repercussões sociais de sua sintomatologia. Tratada desde tempos imemoriais, de modo empírico, com sais de bismuto, de mercúrio, de arsênio e de antimônio, com resultados incertos e, com frequência, nocivos, passou a ser mais bem controlada com a introdução da ipecacuanha, planta nativa do Brasil e de onde se extrai a emetina, seu alcaloide ativo, cujo uso, porém, acompanha-se de efeitos adversos frequentes e graves.

A partir da segunda metade do século XX, inúmeros medicamentos foram sintetizados e utilizados na terapia da amebíase, que, atualmente, é especificada para dois tipos de medicamentos: os 5-nitroimidazóis, com ação nas formas invasivas, e os derivados da dicloroacetamida (ou haloacetamida), com ação nas formas císticas situadas na luz intestinal. Os 5-nitroimidazóis são, também, na atualidade, as drogas de eleição para o tratamento da giardíase, enfermidade na qual a furazolidona, um derivado nitrofurano, é uma alternativa terapêutica.

METRONIDAZOL E OUTROS 5-NITROIMIDAZÓIS

Os 5-nitroimidazóis utilizados em medicina humana são substâncias com propriedades antiparasitárias e antimicrobianas. O metronidazol foi o primeiro representante deste grupo, utilizado no tratamento da tricomoníase e da amebíase humanas. Posteriormente, verificou-

se a ação deste fármaco no combate a bactérias anaeróbias, transformando-o em um dos principais medicamentos para o tratamento de infecções graves por estes microrganismos.

Metronidazol

Caracteres Gerais. Espectro e Mecanismo de Ação

O metronidazol foi o primeiro 5-nitroimidazólico introduzido na terapêutica humana, em 1959, e permanece até hoje como o principal representante do grupo. Seu emprego por via oral constituiu um notável progresso no tratamento da tricomoníase, até então medicada com drogas de uso vaginal, com resultados terapêuticos incertos e de difícil erradicação no homem. Em seguida, estabeleceu-se sua potente atividade giardicida e amebicida, com eficácia tanto na amebíase intestinal como na extraintestinal. Em 1962, foi descoberta sua ação contra bactérias anaeróbias, ao ser verificado, por Shinn, que pacientes com estomatite de Vincent em uso do metronidazol para o tratamento da tricomoníase se curavam de ambas as doenças.

O metronidazol apresenta elevada potência antimicrobiana contra a maioria dos cocos e bacilos anaeróbios gram-positivos e gram-negativos, mostrando-se ativo em bactérias dos gêneros *Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium, Fusobacterium* e *Bacteroides*, incluindo o *Bacteroides fragilis* e o *Clostridium difficile*. É pouco eficaz contra os anaeróbios dos gêneros *Eubacterium, Propionibacterium*, *Lactobacillus* e *Actinomyces*. Tem ação contra *Helicobacter pylori, Gardnerella vaginalis* e *Campylobacter fetus*, mas não atua contra os cocos e bacilos aeróbios. Apresenta potente ação contra protozoários anaeróbios, incluídos *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* e *Balantidium coli*. É eficaz no tratamento da dracunculose e da doença de Crohn, neste caso por sua ação contra anaeróbios intestinais. A droga foi, também, ensaiada no tratamento da doença de Chagas, mostrando-se ineficaz, e na leishmaniose cutânea, com resultados controversos. Pode melhorar a diarreia causada por microsporídeos em pacientes com AIDS.

O metronidazol exerce atividade bactericida contra as formas quiescentes do *Mycobacterium tuberculosis*, em focos de anaerobiose. Contudo, as implicações terapêuticas deste fato são mínimas, visto que, em condições habituais, o microrganismo não está em situações metabólicas nas quais seria suscetível à ação do metronidazol.

A resistência adquirida ao metronidazol é um acontecimento raro entre as bactérias anaeróbias. Eventualmente, cepas de *Trichomonas vaginalis* e de *B. fragilis* mostram-se resistentes por alteração na permeabilidade à droga ou modificação no metabolismo, com diminuição da sua nitrorredução. Falha terapêutica da vaginite por *Trichomonas* pode ocorrer, não por resistência do protozoário, mas porque microrganismos aeróbios da flora vaginal, tais como *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus* e outros podem absorver o metronidazol, com isto diminuindo sua concentração local. A resistência do *Helicobacter pylori* é variável, podendo ocorrer entre 11% e 70% em países desenvolvidos, e em até 90% das amostras em países em desenvolvimento.

O metronidazol tem atividade bactericida e protozoaricida. Seu mecanismo de ação resulta da ligação de produtos intermediários (originários de sua redução intracelular) com o ADN, formando-se complexos que inibem a replicação e inativam o ADN, dessa forma impedindo as sínteses enzimáticas e causando a morte celular. Sua ação seletiva sobre microrganismos e parasitas anaeróbios é devida à presença, nestes agentes infecciosos, de um sistema de proteínas de baixo potencial de oxirredução, semelhante à ferridoxina, que reduz o metronidazol a produtos intermediários, os quais têm a ação tóxica e são responsáveis pela atividade antimicrobiana. O fato de os germes aeróbios não serem capazes de reduzir a droga explica sua insensibilidade a ela. Sua toxicidade para o homem é baixa; entretanto, mostrou-se mutagênico para algumas bactérias e, em altas concentrações, provoca neoplasia do pulmão em camundongos e tumor de fígado e de mama em ratos. Tais efeitos não foram observados em hamsters e não existe sua comprovação no homem.

Farmacocinética, Metabolismo

O metronidazol é rapidamente absorvido por via oral, retal e IV. Essa absorção por via oral é rápida e quase completa, tendo a biodisponibilidade de 90% a 95%. Esta absorção não é alterada pela ingestão de alimentos. A absorção por via retal, sob a forma de supositórios, também é adequada, com biodisponibilidade de 60% a 70%. Por via retal, o nível sérico é mais baixo e somente alcançado em quatro horas. O metronidazol distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo concentração terapêutica no líquido cefalorraquidiano e no pus de abscessos, inclusive do abscesso cerebral. É, também, encontrado na saliva e no leite materno e é segregado no estômago, atingindo elevada concentração no suco gástrico. É pequena sua ligação às proteínas séricas, menos de 20%. Sua meia-vida sérica é de sete a 10 horas, o que possibilita o tratamento de infecções por bactérias anaeróbias intestinais com a administração de uma dose diária elevada.

Este 5-nitroimidazólico sofre metabolização hepática, eliminando-se por via urinária e em parte por via biliar. Seu principal metabólito é o hidroxi-metronidazol, que mantém a atividade contra bactérias anaeróbias. Em pacientes com insuficiência renal, não há a necessidade de proceder ajustes na dose, pois a droga metabolizada é eliminada por via biliar. Nos enfermos em hemodiálise, o metronidazol é removido em 50%; por isso, é indicada uma dose suplementar igual à metade da dose habitual. É pouco removido em pacientes em diálise peritoneal. Em pacientes com insuficiência hepática, a droga sofre acumulação, podendo causar neurotoxicidade, necessitando ajustes no esquema terapêutico, preferentemente por dosagens sanguíneas do seu nível circulante. Caso isto não seja possível, e considerando que em pacientes com cirrose hepática a meia-vida do metronidazol praticamente dobra, atingindo cerca de 20 horas, recomenda-se que, em pacientes com insuficiência hepática, o intervalo entre as doses seja duplicado.

Indicações Clínicas e Doses

O metronidazol está indicado nas infecções por bactérias anaeróbias, compreendendo as peritonites e pelviperitonites consequentes à perfuração intestinal traumática e úlceras perfuradas, apendicite supurada, aborto séptico, bem como nos abscessos abdominais, subfrênicos, hepáticos e cerebrais, nas fascites necrotizantes e mionecrose. Nestas situações clínicas, é administrado, preferentemente, por via oral, reservando-se as vias IV e retal para casos de maior gravidade ou que não possam receber a medicação pela boca. A dose recomendada, seja qual for a via de administração, é de 15 mg/kg (1 g para um adulto de 60 a 70 kg), como dose inicial, seguida de 7,5 mg/kg (400 ou 500 mg em adultos), a cada 6 ou 8 horas. Por via IV, a dose deve ser diluída em 100 ml de solução salina ou glicosada, neutralizada com bicarbonato de sódio (1 mEq para cada 100 mg), aplicada lentamente pelo tempo de uma hora. Atualmente, existem preparações comerciais apresentadas em frascos com 100 ml, contendo 500 mg, e em frascos com 300 ml, contendo 1,5 g do metronidazol, prontos para uso. A apresentação intravenosa de 1,5 g é apropriada para o tratamento, em dose única diária, de infecções intra-abdominais causadas por bactérias intestinais anaeróbias em adultos. O metronidazol é pouco eficaz nos abscessos pulmonares.

O tratamento da infecção pelo *H. pylori* pode ser realizado com diferentes esquemas terapêuticos. Nas regiões onde é elevada a resistência da bactéria ao metronidazol, é preferível a utilização de regimes que não incluam esta droga ou outros imidazóis (p. ex., omeprazol + amoxicilina + claritromicina; ou omeprazol + bismuto + amoxicilina). Nos locais onde a resistência do *H. pylori* aos imidazóis é baixa, pode-se utilizar o omeprazol associado com o metronidazol e a claritromicina ou a amoxicilina ou sais de bismuto. Esses esquemas de tratamento permitem a erradicação da bactéria em cerca de 90% dos casos. Nas falhas terapêuticas, pode-se empregar o omeprazol (ou pantoprazol ou outro inibidor de bomba de prótons) associado com dois ou três dos seguintes antimicrobianos: bismuto, tetraciclinas, claritromicina, furazolidona, amoxicilina e metronidazol ou tinidazol. O metronidazol, nesses esquemas de tratamento, é utilizado na dose de 250 mg, quatro vezes ao dia (nas refeições e ao deitar),

ou 500 mg, de 12/12 horas, por sete a 14 dias. As doses dos demais medicamentos são: tetraciclina – 500 mg, quatro vezes ao dia, ou doxiciclina, 100 mg, de 12/12 horas; amoxicilina – 1 g, de 12/12 horas; furazolidona – 200 mg, três vezes ao dia; subsalicilato ou subcitrato de bismuto – dois comprimidos, quatro vezes ao dia e ao deitar; claritromicina – 500 mg, de 12/12 horas; omeprazol – 20 mg, duas vezes ao dia, antes das refeições. Infelizmente, em nosso país, é elevada a resistência do *H. pylori* ao metronidazol.

No tratamento da diarreia e da colite pseudomembranosa causadas pelo *Clostridium difficile*, o metronidazol é, atualmente, utilizado preferencialmente à vancomicina. Nesta indicação, a droga é administrada por via oral, na dose de 250 mg, de 6/6 horas, durante 10 dias.

Na vaginite por anaeróbios e por *G. vaginalis* (vaginose bacteriana), a dose recomendada para adultos de 2 g, em dose única, é tão eficaz quanto 500 mg, duas vezes ao dia, durante sete dias. Na tricomoníase vaginal, pode-se utilizar o esquema de 2 g, em dose única, ou 500 mg, duas vezes ao dia, durante sete dias. Nessa infecção, recomenda-se o tratamento simultâneo do parceiro sexual. O uso tópico do metronidazol gel intravaginal, duas vezes ao dia por cinco dias, pode ser uma alternativa de tratamento em mulheres grávidas e nutrizes.

Na amebíase intestinal e extraintestinal, a dose é de 750 mg, três vezes ao dia, durante cinco a 10 dias. Em crianças, emprega-se a dose de 50 mg/kg/dia, dividida em três tomadas, durante 10 dias. É recomendável a ingestão do medicamento após as refeições. Devido à sua rápida e quase completa absorção no intestino delgado, a concentração do metronidazol na luz do intestino grosso é pequena. Por este motivo, a droga é pouco eficaz na erradicação dos cistos eliminados por portadores crônicos da *Entamoeba histolytica*, relatando-se falha terapêutica em cerca de 40% dos casos tratados durante cinco dias. Por isso, é recomendável, nos eliminadores crônicos de cistos, o uso de drogas antiamebianas não absorvíveis, como a etofamida, a diloxanida ou o teclozan.

Na giardíase, a posologia em adultos é de 250 mg, três vezes ao dia, durante cinco dias e, em crianças, emprega-se a dose de 15 mg/kg/dia, dividida em três tomadas, por cinco a sete dias. Na balantidíase, o esquema terapêutico é o mesmo da amebíase, mantido por 10 dias. O índice de cura obtido com o metronidazol nestas protozooses intestinais situa-se entre 90% e 95%.

Na terapêutica da leishmaniose cutânea causada pela *Leishmania mexicana*, existem relatos da cicatrização das lesões com a administração de 250 mg do metronidazol, de 12/12 horas, durante 15 dias, ou em duas séries de 10 dias com intervalo de 10 dias entre as séries.

No tratamento da dracunculose, o metronidazol mostrou-se eficaz na dose de 400 mg, três vezes ao dia, durante cinco dias, provocando a expulsão do verme e regressão da sintomatologia. Na doença de Crohn, o uso da droga tem proporcionado melhora clínica com a dose de 1,5 g ao dia, fracionada em três tomadas, durante dois a quatro meses.

Efeitos Adversos e Interações

Habitualmente, é boa a tolerância ao metronidazol. Alguns pacientes referem queixas de náuseas, dor abdominal, cefaleia, anorexia e sensação de gosto metálico desagradável na boca. Em raros casos, com o uso de doses altas e por tempo prolongado, pode ocorrer neuropatia, com parestesias, reversíveis com a suspensão da droga. Em pacientes com insuficiência hepática em uso de doses normais ou na superdosagem, pode haver neurotoxicidade central, com distúrbios mentais. Raramente foi associada a ocorrência de pancreatite.

A urina de pacientes em uso do metronidazol pode tomar uma coloração vermelho-escura. A droga interage com a varfarina, potencializando sua ação anticoagulante. Não são descritos efeitos teratogênicos do metronidazol e seu uso na gestante não se acompanha de anormalidades congênitas. Deve ser evitado seu uso na nutriz, pois a droga é eliminada no leite, que fica com gosto desagradável, além de poder modificar a microbiota intestinal do lactente.

Recomenda-se que os pacientes se abstenham da ingestão de bebidas alcoólicas enquanto permanecerem sob tratamento, pois o metronidazol provoca efeito semelhante ao dissulfiram (Antabuse®) se houver ingestão

de álcool (vômitos intensos, congestão generalizada, cefaleia, confusão mental, estado psicótico e até morte). Não há interação do metronidazol com a fenitoína e o diazepam, mas com a varfarina há elevação de seus níveis. O metronidazol é apresentado em formulações para uso oral e parenteral e para aplicação tópica vaginal.

Disponibilidade da Droga

O metronidazol consta da RENAME e está disponível em centros governamentais de atenção à saúde. É comercializado em apresentação genérica (Metronidazol[G]), em comprimidos com 250 mg e 400 mg, em gel e creme vaginal, e na especialidade farmacêutica de referência Flagyl® (Aventis Pharma), em comprimidos com 250 mg e 400 mg, em solução pediátrica com 40 mg/ml, em solução injetável em frascos com 100 ml contendo 500 mg e em gel e creme para uso ginecológico. É também disponível em medicamentos similares com várias apresentações farmacêuticas.

Tinidazol

O tinidazol é, também, um derivado 5-nitroimidazólico, introduzido em 1969, apresentando atividade contra germes anaeróbios, tricomonas e protozoários intestinais do homem similar à do metronidazol. O mecanismo de ação do tinidazol é igual ao do metronidazol, bem como sua farmacocinética. Sofre rápida e completa absorção no intestino delgado e difunde-se por todos os líquidos e tecidos orgânicos. Existe uma correspondência entre os níveis séricos obtidos com 2 g do tinidazol por via IV e os obtidos com a dose de 1,6 g por via oral. Sua biodisponibilidade oral é de 90% e a meia-vida sérica de 9 a 14 horas. Atravessa a barreira placentária e está presente no leite humano. Embora não se conheça sua segurança durante a gestação, a droga não é recomendada na gestante no primeiro trimestre da gravidez, pois causa alterações fetais em animais de experimentação. Seu uso é contraindicado na nutriz pelos motivos referidos para o metronidazol. Elimina-se, principalmente, por via urinária, na maior parte sob a forma de metabólitos, sendo somente em 25% sob forma ativa. Nos pacientes com insuficiência renal, não há a necessidade de modificações no esquema terapêutico; mas, em pacientes com insuficiência hepática, aplicam-se as mesmas considerações apresentadas para o metronidazol.

O tinidazol é eficaz no tratamento da giardíase e da tricomoníase na dose de 150 mg, duas vezes ao dia, via oral, durante cinco dias, para adultos, recomendando-se a metade da dose para crianças abaixo de 12 anos de idade. Bons resultados são, também, obtidos com a administração da dose única de 2 g, em adultos, e 50 mg/kg, em crianças. Recomenda-se a tomada do medicamento após a alimentação. Na tricomoníase urogenital feminina, é conveniente associar o tratamento local com cremes e comprimidos vaginais em aplicação duas vezes ao dia, durante sete dias. Recomenda-se, também, o tratamento do parceiro sexual. Na amebíase intestinal aguda, existem vários esquemas terapêuticos. O mais empregado é a dose, para adultos, de 2 g/dia, em uma única tomada ou fracionada de 12/12 horas, durante dois a três dias. Na amebíase extraintestinal, a duração do tratamento é de cinco a 10 dias. Em crianças, a dose é de 50 mg/kg/dia. Como ocorre com o metronidazol, em eliminadores crônicos de cistos de ameba, a ação do tinidazol é menor do que a das drogas antiamebianas não absorvíveis. O tinidazol é recomendado no tratamento da infecção pelo *Blastocystis hominis*, na dose de 50 mg/kg/dia (2 g/dia em adultos), em dose única diária durante cinco dias.

Nas infecções por bactérias anaeróbias, o uso do tinidazol por via IV tem assegurado boa resposta na terapêutica inicial de sepses, infecções ginecológicas e intra-abdominais, na dose de 400 a 800 mg, a cada 12 horas, em adultos. A administração por via oral, na dose diária de 2 g, é, igualmente, eficaz.

Como ocorre com outros derivados nitroimidazólicos, os pacientes em uso do tinidazol devem abster-se da ingestão de bebidas alcoólicas. Seu emprego deve ser evitado na gestante, durante o primeiro trimestre da gestação e durante a amamentação.

O tinidazol é comercializado em apresentação genérica (Tinidazol[G]), em comprimidos com 500 mg, e na especialidade farmacêutica

de referência Pletil® (Pharmacia), em comprimidos com 500 mg. Existem várias apresentações comerciais do tinidazol associado com antifúngicos para uso ginecológico.

Nimorazol (Nitrimidazina)

O nimorazol, ou nitrimidazina, foi sintetizado em 1963 e pertence ao mesmo grupo químico e apresenta as mesmas propriedades antibacterianas e antiprotozoárias do metronidazol, mostrando-se eficaz no tratamento das infecções por germes anaeróbios e das protozooses intestinais, onde alcança índice de cura superior a 90%. A droga é absorvida por via oral, eliminando-se por via urinária em 15% sob forma ativa.

O nimorazol é eficaz no tratamento de giardíase, tricomoníase e balantidíase, utilizado na dose de 250 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias, em adultos. Crianças abaixo de 10 anos de idade devem receber metade da dose. Recomenda-se administrar o medicamento após o café da manhã e o jantar. Na amebíase intestinal e extraintestinal, a dose e o tempo de uso são dobrados. Assim, em adultos, a posologia é de 500 mg, duas vezes ao dia, durante 10 dias. Sua tolerância costuma ser boa, havendo queixas de náuseas, dor abdominal e cefaleia de pequena intensidade. A droga colore a urina em vermelho. Não está estabelecida sua segurança na gravidez.

O nimorazol é apresentado, comercialmente, em comprimidos com 500 mg, na especialidade farmacêutica Naxogin® (Pharmacia).

Secnidazol

O secnidazol é, também, um derivado 5-nitroimidazólico com atividade contra protozoários intestinais e bactérias anaeróbias, inclusive a *Gardnerella vaginalis*. É absorvido por via oral, apresentando biodisponibilidade próxima de 100%. Distingue-se por sua meia-vida prolongada de 17 horas, permitindo manter concentração sérica em níveis terapêuticos por 48 horas. É pequena sua ligação proteica, menos de 10%. Sofre metabolização hepática, eliminando-se pela urina sob a forma de metabólitos, principalmente derivados hidroxilados. A droga mostra-se ativa no tratamento de tricomoníase urogenital, amebíase intestinal aguda, giardíase e vaginites inespecíficas por *G. vaginalis*, empregada na dose única de 2 g, em adultos, ou 30 mg/kg em crianças, tomada, de preferência, junto a uma refeição. Na amebíase hepática, é recomendado na dose de 2 g/dia, em uma única tomada diária, durante dois a cinco dias. Em crianças, a dose é de 50 mg/kg/dia.

O secnidazol apresenta boa tolerância, podendo causar tonteira, náuseas, vômitos, cefaleia, anorexia e diarreia de pequena intensidade. A droga interage com o álcool, produzindo efeito do tipo dissulfiram, descrito para o metronidazol. O secnidazol apresenta-se como uma droga particularmente útil em pediatria, por proporcionar elevado índice de cura na giardíase, com o emprego de dose única. Não é conhecida a segurança do uso do secnidazol em gestantes. Como ocorre com outros nitroimidazólicos, a droga não é recomendada no início da gestação e é contraindicada na nutriz, por tornar o leite amargo.

O secnidazol é comercializado no Brasil, em apresentação genérica (Secnidazol[G]), em comprimidos com 1.000 mg, e em suspensão oral com 30 mg/ml, e na especialidade farmacêutica de referência Secnidal® (Aventis Pharma), em comprimidos com 1.000 mg, e em suspensão oral com 30 mg/ml. É disponível em medicamentos similares com várias apresentações farmacêuticas.

DERIVADOS DA DICLOROACETAMIDA (OU HALOACETAMIDA)

Vários medicamentos deste grupo já foram disponíveis para uso clínico (clefamida, diloxanida e outros), mas caíram em desuso com a introdução do teclozan e da etofamida.

Teclozan

O teclozan foi introduzido em 1961 na terapêutica da amebíase. É uma substância pouco absorvida por via oral, concentrando-se, a maior parte da dose administrada, no intestino grosso e nas fezes, onde exerce ação sobre trofozoítas e cistos da *E. histolytica*. A droga foi empregada em vários esquemas terapêuticos,

na amebíase intestinal crônica, e, atualmente, é recomendada, em adultos, na dose única de 1,5 g, tomada de uma só vez ou fracionada em três tomadas durante 24 horas. Esse esquema de dose proporciona um índice de cura entre 75% e 100% e simplificou, extraordinariamente, o tratamento da parasitose em sua localização intestinal. Em crianças com idade inferior a sete anos, recomenda-se a dose de 50 mg, três vezes ao dia, durante cinco dias, ou cinco vezes ao dia, durante três dias. Os efeitos adversos com sua utilização manifestam-se por náuseas, dor epigástrica e constipação, mas são pouco frequentes e de pequena intensidade.

Por sua eficácia antiamebiana, sua facilidade de uso e sua boa tolerância, o teclozan participa do moderno arsenal terapêutico contra a amebíase intestinal crônica. É apresentado, comercialmente, em comprimidos com 100 mg e 500 mg e em suspensão com 50 mg/5 ml, na especialidade farmacêutica Falmonox® (Sanofi Synthelabo).

Etofamida

A etofamida, ou etilclordifene, foi introduzida em 1969, apresentando, como os demais compostos desse grupo, ação amebicida sobre a *E. histolytica* de localização intestinal. Não sofre absorção por via oral, eliminando-se totalmente pelas fezes. Tem sido usada na terapêutica da amebíase intestinal em adultos, no esquema terapêutico de 100 mg ou 200 mg, cinco vezes ao dia, durante três dias, com índice de cura de 100%, podendo também ser administrada na dose de 500 mg, duas vezes ao dia, por três dias, com índice de cura semelhante. Crianças recebem metade da dose. A tolerância a esse medicamento é excelente.

A etofamida é comercializada na especialidade farmacêutica Kitnos® (Pfizer Pharmacia), apresentada em comprimidos com 500 mg e em suspensão com 100 mg/5 ml.

QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DAS LEISHMANIOSES

As leishmanioses cutânea, tegumentar e visceral são tratadas pelos mesmos medicamentos, entre os quais os antimoniais situam-se como as drogas de escolha. A anfotericina B, discutida no Capítulo 30, é uma escolha igualmente importante e, não fosse o elevado custo das suas apresentações lipídicas, seriam estas as drogas de escolha, por sua eficácia e ação sobre estirpes dos parasitas que se mostram resistentes aos antimoniais. A aminosidina, discutida no Capítulo 13, sobre os aminoglicosídeos, vem-se firmando como outra opção terapêutica e surge, agora, uma nova alternativa, com a introdução para uso clínico da miltefosina, a primeira droga de uso oral para o tratamento dessa protozoose. Neste capítulo serão discutidos os antimoniais, as diamidinas aromáticas e a miltefosina.

ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

A aplicação dos antimoniais na quimioterapia iniciou-se em 1906, quando o tartarato de potássio e antimônio, conhecido desde o século XVI como tártaro emético, passou a ser empregado na tripanossomíase africana. Entretanto, coube a Gaspar Viana, em 1912, demonstrar o valor terapêutico desse antimonial na leishmaniose tegumentar. Logo, a droga mostrou-se igualmente eficaz na leishmaniose cutânea e no calazar, seguindo-se a descoberta de novos compostos com menor toxicidade. Seu valor atual é somente histórico.

Os antimoniais são utilizados sob a forma de derivados trivalentes e pentavalentes. Os primeiros são mais tóxicos e, praticamente, abandonados na terapêutica moderna. Eventualmente, são usados como medicamentos alternativos para o tratamento da esquistossomose japônica e nas infecções pelo *Clonorchis sinensis* e pelos *Opisthorchis felineus* e *O. viverrini*.

Os antimoniais pentavalentes constituem, ainda hoje, os quimioterápicos de eleição para as leishmanioses tegumentar e visceral. Seu mecanismo de ação sobre as leishmânias permanece incerto. As drogas não exercem efeito parasiticida sobre as formas de leptomonas em culturas; entretanto, reduzem os parasitas intracelulares nas lesões leishmanióticas. Alguns autores argumentam que para ocorrer a atividade antiparasitária, os antimoniais pentavalentes seriam reduzidos a trivalentes, que exerceriam a ação leishmanicida; outros autores, porém, admitem que as drogas não

exercem efeito parasiticida direto, sua ação resultando de uma estimulação imunológica do antimônio no organismo agredido.

Os compostos antimoniais são mal absorvidos pelo tubo digestivo e provocam acentuada irritação química da mucosa intestinal. Por isso, só são administrados por via parenteral. São substâncias organodepositárias, acumulando-se no fígado, baço, tireoide e podendo impregnar as articulações, coração e rins, determinando lesões tóxicas. São eliminados pelos rins, sem sofrer metabolização. Em pacientes com insuficiência renal grave, níveis de antimônio são recuperados na urina, oito dias após a administração do medicamento, e é recomendável suspender o uso da droga. Somente dois antimoniais pentavalentes (SbV) permanecem em uso clínico: o gluconato de antimônio e sódio ou antimôniogliconato de sódio (Pentostan®) e o antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime®).

Gluconato de Antimônio e Sódio

Também chamado estibogliconato de sódio, é o gliconato pentavalente de sódio e antimônio, descoberto em 1936. É considerada a droga de escolha, em países de língua inglesa, para o tratamento de leishmanioses cutânea, tegumentar e visceral, disponível no medicamento Pentostan® (Glaxo-Wellcome). É uma substância hidrossolúvel e aplicada em injeções por via IV e IM, e sua meia-vida sérica é prolongada com a repetição das doses, atingindo cerca de 71 horas. O Pentostan®, de origem inglesa, é apresentado em ampolas de 2 ml, contendo 100 mg de antimônio em cada 1 ml. O esquema terapêutico mais utilizado estabelece a dose para adultos de 600 mg (6 ml), diariamente, durante 10 dias, repetindo-se nova série após um intervalo de 10 dias. Em crianças, a dose é de 10 mg/kg/dia. Os efeitos colaterais são semelhantes aos observados com o Glucantime®, descrito a seguir. O Pentostan® não é disponível no Brasil. No entanto, recentemente, uma apresentação do estibogliconato de sódio de origem chinesa tornou-se disponível entre nós, para o tratamento das leishmanioses, utilizado na dose de 15 a 20 mg/kg/dia (em antimônio), por via IV ou IM, em dose única diária, durante 20 dias.

Antimoniato de N-metilglucamina

Introduzido em 1946, é também chamado de antimoniato de meglumina e conhecido pelo seu nome de marca, Glucantime® (Aventis Pharma). É o antimonial mais em uso no Brasil para o tratamento das leishmanioses tegumentar e visceral. Apresenta baixa toxicidade, boa tolerância e alta eficácia nessas doenças, com efeito terapêutico semelhante ao produzido pelo Pentostan®. Tem, ainda, indicação, como droga alternativa, na capilaríase hepática. É uma droga hidrossolúvel, apresentada em ampolas de 5 ml, em solução a 30%. Cada 5 ml da preparação contêm 1,5 g do sal, correspondendo a 425 mg de antimônio pentavalente (SbV). É uma substância de excreção renal rápida, eliminando-se pela urina em 24 horas, o que contribui para sua baixa toxicidade. A droga foi utilizada em vários esquemas terapêuticos, tanto na leishmaniose tegumentar como nas leishmanioses cutânea e visceral. Um esquema clássico é o que recomendava a dose de 60 a 100 mg/kg/dia do sal, com dose máxima de 6 g por dia, em aplicações por via IV ou IM, em duas ou três séries de 10 dias cada uma, com intervalo de 10 dias entre cada série. Na atualidade, sabe-se que os antimoniais pentavalentes são rapidamente eliminados por via renal, somente sendo retida no organismo uma pequena porção da dose administrada, não havendo mais indicação para as séries intercaladas que eram justificadas pelo risco de acúmulo tóxico. Além disso, tem sido demonstrado que o tratamento contínuo com doses elevadas provoca cura mais rápida e diminui a incidência de recaídas, em particular no calazar observado no Quênia, que é mais resistente ao tratamento com os antimoniais do que o existente no Brasil.

De acordo com o esquema terapêutico recomendado pela Organização Mundial da Saúde, para a leishmaniose cutaneomucosa, a dose do Glucantime® é de 20 mg/kg/dia do antimônio pentavalente (lembrar que cada ampola de 5 ml contém 425 mg de SbV; portanto, cada 1 ml contém 85 mg de SbV), administrada em injeção diária única durante 30 dias seguidos ou até uma semana após a completa regressão da lesão. Na leishmaniose cutânea isolada, a dose é reduzida para 10 a

15 mg/kg/dia, do antimônio pentavalente. As injeções são aplicadas por via IM ou IV, preferindo-se a via IV em injeção lenta, durante cinco minutos, porque o Glucantime® por via IM provoca dor no local da injeção. Na forma cutânea difusa, a dose é de 15 mg/kg/dia de SbV durante 20 dias.

Em relação ao calazar no Brasil, a resposta terapêutica aos antimoniais pentavalentes costuma ser rápida, recomendando-se a dose de 20 mg/kg/dia de antimônio durante 15 a 20 dias, por via IV ou IM. Um segundo esquema, recomendado em pacientes ambulatoriais, emprega uma ampola (5 ml), duas vezes por semana, por via IM, tanto para adultos como para crianças, no total de 10 ampolas.

Habitualmente, o antimoniato de meglumina é bem tolerado; as reações adversas são pouco frequentes e geralmente sem maior gravidade quando se utilizam doses baixas, mas são frequentes com o uso de doses elevadas por tempo prolongado. Pode haver queixas de tosse, inapetência, vômitos, pirose, prurido, febre, tonteira, palpitação, insônia, náuseas, dor abdominal, artralgias, astenia, mialgias, sendo excepcional a ocorrência de icterícia e exantemas. Deve-se fazer o acompanhamento eletrocardiográfico durante o tratamento para o diagnóstico de possível alteração miocárdica, mais comum de ocorrer em pessoas com lesões cardíacas prévias e nos tratamentos repetidos. A alteração cardíaca mais observada ao eletrocardiograma é o aumento do intervalo QT, traduzindo distúrbio da repolarização ventricular, e inversão da onda T. Alterações pancreáticas podem ocorrer desde o início do tratamento, manifestadas por elevação de amilase e lipase. Habitualmente, essas alterações regridem com a continuidade do tratamento; contudo, se a lipase aumenta 15 vezes ou a amilase aumenta quatro vezes do limite superior da normalidade, é indicada a suspensão do antimonial, podendo ser reassumida a terapia quando ocorrer a normalidade das enzimas.

Nos pacientes com leishmaniose tegumentar com lesões na orofaringe e laringe, pode ocorrer edema de instalação rápida na mucosa ao início do tratamento (nos primeiros três dias), provocando quadros de obstrução respiratória. Nesses casos, a dose inicial deve ser reduzida e utilizam-se corticosteroides de ação rápida, previamente à injeção do antimonial. Esta reação inflamatória local observada ao início do tratamento pode ocorrer também em lesões cutâneas, sem haver maiores consequências.

Não se conhece, adequadamente, a passagem dos antimoniais pela placenta; contudo, há relato de uso de antimonial pentavalente no tratamento de gestantes no segundo trimestre da gestação sem ter ocorrido toxicidade fetal. Mas, considerando a potencialidade tóxica do antimônio, a terapêutica antimonial é contraindicada em gestantes.

Entretanto, os sais de antimônio pentavalente podem ser administrados à nutriz, pois é pequena sua passagem para o leite materno e é mínima sua absorção por via oral. Dessa maneira, é improvável que o recém-nascido seja intoxicado pelo antimônio. Em pacientes com tuberculose, cardiopatias, insuficiência renal e hepatopatias, a terapêutica deve ser realizada sob internação hospitalar, com rigorosa avaliação clínica e realização, duas vezes por semana, de exames eletrocardiográficos e bioquímicos do sangue para a avaliação das funções renal e hepática.

O antimoniato de meglumina faz parte da RENAME e está disponível em hospitais governamentais. É comercializado na especialidade farmacêutica de referência Glucantime® (Aventis Pharma), em ampolas com 5 ml, contendo 300 mg do sal/ml, isto é, 85 mg de antimônio pentavalente em cada 1 ml.

DIAMIDINAS AROMÁTICAS

Diamidinas aromáticas são substâncias constituídas por duas amidas ligadas a estruturas fenólicas, cuja atividade contra bactérias, fungos e protozoários foi verificada em 1939, por Lourie e Yorke. Apesar de sua ação tóxica, quatro derivados diamidínicos aromáticos permanecem no armamentário terapêutico: estilbamidina, hidroxiestilbamidina, pentamidina e propamidina, sobretudo por sua eficácia na tripanossomíase africana e na pneumocistose. São, também, indicadas na terapêutica das leishmanioses, da paracoccidioidomicose e na babesiose. Não se conhece, adequadamente, seu mecanismo de ação antiparasitária, admitindo-se que interferem no

metabolismo anaeróbio da glicose e na síntese de ácidos nucleicos. As drogas podem inibir a ARN-polimerase e a função ribossomal e interferir na síntese de ácidos nucleicos, proteínas e fosfolipídios. Ademais, inibem a ação de proteases e interferem com o consumo de oxigênio tissular.

As diamidinas aromáticas são medicamentos muito tóxicos, provocando, com alguma frequência, quando administradas por via intravenosa, vômitos, hipotensão arterial, hipoglicemia, hepatite medicamentosa, neurite tóxica, insuficiência renal e dor no local da injeção. Devido à sua toxicidade, as diamidinas aromáticas constituem medicamentos de reserva e são indicadas como drogas de segunda escolha nas infecções consideradas. No Brasil, só é disponível a pentamidina, devido à sua estabilidade, solubilidade em água e menor toxicidade.

Pentamidina

A pentamidina é um fármaco pertencente ao grupo das diamidinas aromáticas, mostrando-se ativa contra o *Trypanosoma brucei gambiense* e o *T. b. rhodesiense*, tripanossomas causadores da doença do sono (tripanossomíase africana), mas não contra o *T. cruzi*. Apresenta, ainda, atividade contra *Leishmania braziliensis* e outras leishmânias causadoras de leishmaniose tegumentar, *L. donovani, L. chagasi, Babesia, Pneumocystis jiroveci, Sporothricum schenkii, Blastomyces dermatitidis*, estreptococos beta-hemolíticos e estafilococos dourados. Na atualidade, a pentamidina vem-se constituindo em valiosa alternativa terapêutica no tratamento da pneumonia pelo *P. jiroveci* (*P. carinii*), em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e nas leishmanioses em pacientes que não podem receber antimoniais.

A pentamidina é apresentada sob a forma de dois sais, o isetionato e o mesilato (ou dimesilato); o primeiro é o mais utilizado para uso clínico, considerando que o mesilato parece ser mais pancreatotóxico. Cada 1 mg de pentamidina base corresponde a 1,74 mg de isetionato de pentamidina e a 1,56 mg do mesilato de pentamidina. A droga não é absorvida por via oral, e é administrada por via intravenosa ou intramuscular, para ação sistêmica, ou sob a forma de aerossol, para a prevenção da pneumonia pelo *P. carinii* em pacientes com AIDS.

Após a administração de uma dose de 4 mg/kg por via IM, do sal isetionato de pentamidina (ou o correspondente a 2,3 mg/kg de pentamidina base), os níveis sanguíneos e tissulares máximos só são atingidos cinco a oito dias após o início da terapêutica. Sua meia-vida sérica é de quatro a 12 dias. A pentamidina penetra no interior das células, concentrando-se em hemácias, leucócitos e plaquetas. Deposita-se em vários órgãos, acumulando-se principalmente no fígado, rins, baço e glândulas suprarrenais. Atinge concentração menor nos pulmões, somente alcançando o nível terapêutico no quarto ou quinto dia de tratamento. Sua concentração no tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano é muito baixa. A pentamidina permanece depositada nos tecidos durante meses, e até um ano após a última dose pode ser demonstrada nas vísceras. A droga concentra-se na placenta, mas é mínima sua passagem para o feto. Sua eliminação se faz lentamente, por via renal. Entre 15% e 20% de uma dose diária deste fármaco são eliminados sem sofrer metabolização nas 24 horas seguintes à administração. Em pacientes com insuficiência renal, não há necessidade de realizar ajustes na sua administração. A droga não é dialisável por diálise peritoneal ou hemodiálise.

Apesar de sua atividade antiestafilocócica e contra estreptococos e *Candida albicans*, a toxicidade da pentamidina limita o seu uso na prática clínica somente para o combate ao *P. carinii*, aos tripanossomas africanos e às leishmânias.

A primeira grande indicação da pentamidina é no tratamento da doença do sono, causada pelo *Trypanosoma b. gambiense* em sua fase inicial, na forma hemolinfática. São excluídas as formas nervosas, uma vez que a droga não alcança concentração liquórica adequada. A atividade sobre o *T. b. rhodesiense* é menos marcante. Sua ação tripanocida é rápida, observando-se a redução ou o desaparecimento das formas sanguíneas circulantes no terceiro dia de tratamento. O regime terapêutico recomendado para a tripanossomíase africana é de sete a dez injeções por via IM ou IV, na dose de

3 a 4 mg/kg em pentamidina base (5 a 7 mg/kg em isetionato de pentamidina), diariamente ou em dias alternados. A droga é usada, também, na profilaxia da tripanossomíase africana, na dose única de 3 mg/kg (calculada em pentamidina base), por via IM profunda ou, preferentemente, por via IV, a cada seis meses. A profilaxia não é recomendada para viajantes turistas, mas deve ser considerada para médicos, missionários e pessoas que trabalham em áreas endêmicas, bem como para tribos nômades nas regiões endêmicas.

Juntamente com a anfotericina B, a pentamidina é uma droga de reserva para a terapêutica das leishmanioses tegumentar e visceral, nos casos resistentes aos antimoniais ou com hipersensibilidade a essas substâncias. Na leishmaniose visceral, o isetionato de pentamidina é usado na dose de 4 mg/kg por dose (máximo de 300 mg do sal), em duas séries de 10 doses administradas diariamente, com intervalo de 10 dias entre as séries. Em pacientes com leishmaniose tegumentar e cutânea, o isetionato de pentamidina é usado na dose de 4 mg do sal/kg por dose, administrada por via IV ou IM profunda, em aplicações diárias ou a cada dois dias, num total de quatro a nove doses. A droga pode ser utilizada em outros esquemas terapêuticos, sendo referidos bons resultados na leishmaniose cutânea com o uso da dose de 4 mg/kg (do sal), injetada por via IM, em dias alternados, num total de três doses, ou em dose única por via IV (três ampolas, em adultos). Nos casos de blastomicose norte-americana disseminada, a pentamidina pode ser usada excepcionalmente, recaindo a preferência terapêutica destes casos na anfotericina B, cetoconazol e hidroxistilbaminidina. Também nas infecções pela *Babesia microti,* a pentamidina pode ser, atualmente, considerada como droga alternativa à administração da clindamicina associada com o quinino. Nessas duas enfermidades, a dose é, também, de 4 mg/kg/dose, do isetionato de pentamidina, administrada diariamente, durante 14 a 21 dias.

Nas infecções pelo *Pneumocystis jiroveci* em pacientes com imunodeficiências, a pentamidina oferece resultados notáveis ao ser administrada por via parenteral. Entretanto, devido à sua toxicidade, prefere-se a associação do sulfametoxazol com trimetoprima para a terapêutica da pneumocistose, por ser igualmente ativa e apresentar menores efeitos colaterais. Reserva-se a pentamidina como droga alternativa para os pacientes alérgicos às sulfas ou que apresentem efeitos adversos ao emprego do cotrimoxazol. Na terapêutica da pneumocistose, o isetionato de pentamidina é utilizado na dose de 4 mg/kg/dose (do sal) (300 mg, em adultos), em injeções por via IM ou IV, diariamente durante 15 a 21 dias. A pentamidina injetável também pode ser empregada na profilaxia da pneumocistose em pacientes com aids que apresentem contagem de CD4 inferior a 200 células/mm³ (profilaxia primária) ou nos que se recuperaram de um episódio de pneumonia pelo *P. jiroveci* (profilaxia secundária). Na profilaxia da pneumocistose, o isetionato de pentamidina injetável é utilizado na dose de 4 mg/kg, administrado uma vez por mês, preferentemente por via intravenosa. A injeção intramuscular da pentamidina é extremamente dolorosa e pode causar abscessos frios (estéreis); caso seja usada essa via, a injeção deve ser realizada profundamente no músculo, evitando-se a presença do medicamento no tecido subcutâneo.

Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana com pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci*, a pentamidina já foi empregada sob a forma de aerossol, dissolvendo-se 600 mg em 6 ml de água destilada, em sessões inalatórias, durante 20 a 30 minutos, diariamente durante 21 dias. A eficácia deste método terapêutico depende do tipo de nebulizador empregado, sendo necessário que as partículas inaladas tenham um tamanho de 1 a 2 micrômetros para sofrerem deposição nos alvéolos pulmonares. A nebulização deve ser realizada empregando um compressor capaz de fornecer um fluxo de ar comprimido de cinco a sete litros por minuto com 25 a 50 PSI de pressão. Habitualmente, a pentamidina em aerossol é administrada com o nebulizador Respigard II ou Fisson ou semelhante, devendo ser diluída em 6 ml de água estéril e empregada com um fluxo de ar comprimido de 6 litros por minuto, com 50 PSI de pressão. Na atualidade, a pentamidina inalatória é pouco empregada na terapêutica da pneumocistose pulmonar, por oferecer menor eficácia nos pacientes com maior gravidade e ter efeitos colaterais que difi-

cultam seu emprego (tosse, espasmo brônquico) no paciente com insuficiência respiratória. Ademais, não exerce ação terapêutica nos enfermos com pneumocistose sistêmica.

A pentamidina administrada sob a forma de aerossol pode ser utilizada para a profilaxia da pneumocistose pulmonar em pacientes com aids apresentando menores efeitos colaterais sistêmicos comparativamente à sua administração por via parenteral. Considerando que a substância inalada permanece depositada no pulmão por até 30 dias, utiliza-se a dose de 300 mg, uma vez por mês. Contudo, uma das complicações dessa forma de administrar o fármaco é a possibilidade de infecção dos ápices pulmonares pelo *P. jiroveci* e a ocorrência da pneumocistose sistêmica, não prevenível, pela pentamidina inalatória, a qual pode, mesmo, mascarar a disseminação do parasita. Por tal motivo, muitos especialistas consideram que, mesmo na profilaxia, é mais prudente o emprego da pentamidina por via intravenosa, em doses mensais de 300 mg em adultos.

Para a administração do isetionato de pentamidina por via intravenosa, as ampolas devem ser diluídas em 100 a 250 ml de solução glicosada a 5%, injetando-se o medicamento gota a gota por 60 a 90 minutos. Com a injeção IV lenta, são menos frequentes as alterações hemodinâmicas causadas pela droga. Como já mencionado, a pentamidina não deve ser administrada rotineiramente por via IM. Nos casos em que for injetada por via IM, é recomendável acrescentar 2 ml de lidocaína a 1% ou xilocaína a 2% em cada aplicação. Tanto por via IM como por via IV, recomenda-se que o paciente permaneça deitado em repouso por 30 minutos após a administração da droga e que o medicamento seja dado após uma refeição, para neutralizar o seu efeito hipoglicemiante.

A administração sistêmica da pentamidina costuma se acompanhar de efeitos adversos agudos e tardios. Por via IM, habitualmente, provoca dor intensa e enduração no local da administração, podendo, mesmo, originar abscesso estéril local em cerca de 10% dos pacientes tratados, o que dificulta sua aplicação por essa via. Por via IV, rápida, após a injeção, é comum o surgimento de hipotensão arterial, hipoglicemia, sensação de desfalecimento, congestão facial, cefaleia, sudorese, febre, tonteiras, palpitação e taquicardia. Raramente pode ocorrer choque. Já foram referidas mortes por hipoglicemia não diagnosticada. A hipoglicemia está relacionada com a lesão de células ß pancreáticas pela droga, resultando em uma excessiva liberação de insulina. Tem sido referida em 27% dos pacientes tratados, ocorrendo mesmo após o término da terapêutica. Em consequência da necrose de células ß, pode resultar a sequela de diabetes melito, em cerca de 10% a 15% dos casos. Com a administração da pentamidina por via IV, gota a gota, lentamente, as reações gerais e a hipotensão arterial são menos intensas e menos frequentes. Recomenda-se que, ao ser administrado o medicamento, o paciente esteja deitado ou reclinado e permaneça por algum tempo nesta posição. Com o uso continuado da droga podem ocorrer, ainda, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, adinamia, exantemas, neutropenia, trombocitopenia, hipocalemia, neurite periférica, convulsões e alterações renais e hepáticas. A nefrotoxicidade pode surgir em até 25% dos casos, sendo habitualmente leve e reversível. A pancreatite pode também ocorrer, mas é rara. A pentamidina é embriotóxica para ratos, mas não se conhece a segurança de sua administração em humanos.

Sob a forma de aerossol, a pentamidina não provoca efeitos adversos sistêmicos, mas pode causar tosse e broncoespasmo, principalmente em pacientes fumantes. Uma queixa comum, sem maior significado, é a sensação de gosto desagradável na boca durante e após a nebulização. Alguns pacientes referem fadiga, sensação de queimação na garganta, tonteiras e, raramente, pode haver discreta hipoglicemia. Nos enfermos que apresentam broncoespasmo, está indicada a administração de um broncodilatador em aerossol, recomendando-se que, nas subsequentes aplicações da pentamidina, seja utilizado, antes, o broncodilatador. Como já mencionado, a administração da pentamidina por inalação não previne a pneumocistose dos ápices pulmonares, nem a disseminação extrapulmonar do *P. jiroveci*.

No Brasil, a pentamidina faz parte da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), e está disponível em serviços de atendimento à saúde e hospitais públicos, em ampolas con-

tendo 300 mg do isetionato de pentamidina. É comercializada na especialidade farmacêutica de referência Pentacarinat® (Aventis Pharma), em ampolas com 300 mg.

FOSFOLIPÍDIOS

A miltefosina é um fosfolipídio derivado da fosfocolina, há longos anos conhecida por suas propriedades antineoplásicas, especialmente indicada no tratamento do câncer de mama. Em 1992, foi verificado que a droga exercia atividade contra protozoários do gênero *Leishmania* e, posteriormente, contra *Entamoeba hitolytica* e *Trypanosoma cruzi*. Seu desenvolvimento foi destinado ao tratamento da leishmaniose visceral, especialmente o calazar indiano, em que é frequente a resistência aos antimoniais. A miltefosina tem pequena eficácia na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana, pois é pouco ativa contra *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) amazonensis* e *L. mexicana*. Tem alguma ação contra *L. (V.) panamensis*.

Dois novos fosfolipídios, a edelfosina e a ilmofosina, encontram-se em estudos, parecendo ser mais ativas contra as leishmânias causadoras da leishmaniose tegumentar.

Miltefosina

A miltefosina é um fosfolipídio desenvolvido para o tratamento das leishmanioses. Atua na formação da membrana citoplasmática de leishmânias e demonstra propriedades imunomoduladoras, ativando linfócitos T e elevando os leucócitos e plaquetas na corrente sanguínea. Alem de sua ação sobre a *L. donovani*, *L. guyanensis* e *L. braziliensis*, a miltefosina age contra *E. histolytica, Trichomonas vaginalis, T. cruzi* e sobre vários fungos (*Candida, Fusarium, Cryptococcus, Aspergillus*) e pode ser uma droga candidata para o tratamento de micoses sistêmicas. A sensibilidade de leishmânias varia de acordo com a espécie e a estirpe do parasita e com a região geográfica.

A miltefosina caracteriza-se por ser absorvida por via oral, mostrando, portanto, farmacocinética mais favorável do que outras drogas utilizadas no tratamento das leishmanioses cutânea, mucosa e visceral, como os antimoniais, a anfotericina B e a pentamidina, de uso parenteral. É uma droga organodepositária, acumulando-se em vários órgãos e tem vida-média plasmática de oito dias. Constitui na atualidade o medicamento mais promissor para o tratamento do calazar, sobretudo nas regiões onde o parasita causador revela resistência aos antimoniais pentavalentes, como vem ocorrendo na Índia. Tem ação sinérgica com a anfotericina B.

A miltefosina é empregada na dose de 2,5 mg/kg/dia, com dose máxima diária de 150 mg, fracionada em duas tomadas. Para melhor eficácia e diminuição de efeitos adversos gastrintestinais, o fármaco deve ser administrado junto a alimentos.

Na Índia, pacientes com calazar, causado por *L. donovani*, têm índice de cura de 94% tratados com a miltefosina, enquanto, no Brasil, onde o calazar é causado pela *L. chagasi*, somente cerca de 50% foram curados pelo fármaco, devido à resistência primária à ação da droga. Por outro lado, em pacientes do Brasil e de outros países americanos com leishmaniose cutânea causada por *L. guyanensis* e por *L. braziliensis*, a miltefosina demonstra eficácia de 70% a 80%, em geral superior à dos antimoniais. Trabalho com a miltefosina no tratamento da leshmaniose tegumentar na Bolívia mostrou eficácia dde 83% nos casos menos graves (pele e mucosa das narinas somente) e de 58% nos casos mais extensos (lesões no palato, faringe e laringe.

A miltefosina provoca com frequência intolerância digestiva, ocorrendo náuseas, vômitos e anorexia em 40% a 60% dos enfermos e diarreia em 15% a 25% dos enfermos. Esses efeitos adversos regridem com a continuação do tratamento na maioria dos enfermos. Raramente, podem ocorrer alterações de enzimas hepáticas e elevação da uréia e creatinina plasmáticas. A droga não deve ser administrada a gestantes, pois é teratogênica em animais.

A miltefosina não é disponível no Brasil, mas o emprego de sua preparação farmacêutica, denominada Impavido® (Zentaris), vem sendo patrocinado pela OMS na Índia. Existe uma apresentação do medicamento para ser usado no tratamento do calazar em cães. Mas, também, não é disponível no Brasil.

DROGAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DAS TRIPANOSSOMÍASES

As duas principais tripanossomíases que acometem o homem são a tripanossomíase africana, a doença do sono, e a tripanossomíase americana, a doença de Chagas. Embora biologicamente aparentados, os agentes causadores dessas enfermidades têm características patogênicas e de sensibilidade a drogas antiparasitárias diferentes. Para a doença de Chagas, existem somente dois medicamentos utilizados na terapia, o benznidazol e o nifurtimox, enquanto na tripanossomíase africana são disponíveis algumas drogas (arsenicais, suramina, pentamidina, eflornitina), utilizadas de acordo com a forma clínica da doença. As características da pentamidina foram discutidas anteriormente, neste Capítulo, no item referente às drogas utilizadas no tratamento das leishmanioses.

QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA DE CHAGAS

Benznidazol

O benznidazol é um derivado 2-nitroimidazólico com atividade antiprotozoária e antibacteriana, introduzido em 1971. Sua atividade é exercida sobre *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Trypanosoma rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, mas seu interesse clínico é dirigido somente para a doença de Chagas. Exerce efeito supressivo sobre as formas circulantes do *Trypanosoma cruzi*, provocando a redução ou negativação da parasitemia, demonstrável pelo xenodiagnóstico de controle. Seu efeito inibidor sobre o *T. cruzi* não se manifesta imediatamente, mas aumenta com o período de contato entre a droga e o parasita, verificando-se que seus movimentos se tornam mais lentos, em seguida as células mudam de forma e, por fim, ocorre a lise. Ao nível molecular, foi demonstrado que o benznidazol inibe a síntese do ARN e das proteínas do tripanossoma em crescimento em meios de cultura, diminuindo também a síntese do ADN. A droga, possivelmente, age sobre os tripomastigotas extracelulares e nos amastigotas intracelulares, pois a substância distribui-se no meio extra e intracelular.

O benznidazol é absorvido por via oral, distribuindo-se pelo organismo, inclusive para o líquido cefalorraquidiano. Mantém níveis plasmáticos acima da concentração inibitória por mais de 24 horas. Sua eliminação é predominantemente por via urinária, completando-se em três dias. Cerca de 25% são eliminados pelas fezes.

Este medicamento vem sendo utilizado no tratamento da doença de Chagas em suas fases aguda e crônica, registrando-se resultados variáveis na cura parasitológica conforme o local em que é aplicado e a fase evolutiva da doença. Assim, na Argentina é referida a negativação do xenodiagnóstico em 80% dos pacientes na fase aguda, enquanto no Brasil pode ser de, somente, 50%. Na fase crônica, foi relatada, em trabalhos argentinos, a negativação da parasitemia em 94% dos pacientes submetidos ao tratamento, enquanto no Brasil este índice variou de 30% a 100%. Mesmo no Brasil, existem diferenças regionais na eficácia da droga, com resultados inferiores na Bahia comparativamente aos relatados em Brasília e São Paulo. A desigualdade na eficácia do benznidazol provavelmente está relacionada a variações na sensibilidade do *T. cruzi*, pois foi demonstrado que diferentes cepas do parasita apresentam sensibilidade diferente aos quimioterápicos.

O benznidazol apresenta maior eficácia terapêutica na fase aguda da moléstia de Chagas, com índice de cura que atinge 76%. Seu valor na fase crônica tem sido motivo de controvérsias, pois o índice de negativação parasitológica e sorológica é baixo; no entanto, existem evidências do benefício da droga em diminuir a evolução para alterações cardíacas mais graves. O benznidazol é administrado por via oral, em tratamento prolongado por 60 dias, na dose de 5 a 7 mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas diárias.

É referido que o efeito colateral mais frequente é a dermatite urticariforme, possível de ocorrer em até 30% dos pacientes, já no final da primeira semana de tratamento. Essa reação apresenta boa resposta terapêutica com anti-histamínicos ou com pequenas doses orais de corticosteroides. Outros efeitos cola-

terais frequentes são náuseas, cefaleia, tonteira, astenia, dor abdominal, anorexia e perda de peso. Queixas relacionadas a polineurites, principalmente parestesias, podem prejudicar a continuação do tratamento. Mais raramente, podem surgir trombocitopenia, púrpura e dermatite esfoliativa. Nas doses terapêuticas, os efeitos adversos, quando surgem, costumam ser de pequena intensidade, permitindo a continuação do tratamento. O benznidazol não provocou efeito tóxico embrionário em fêmeas de coelhos e ratos prenhes, mas sua segurança na gravidez humana não está estabelecida. Por isso, seu uso na gestante deve limitar-se aos casos de doença aguda sintomática.

O benznidazol consta da RENAME com o nome Benznidazol, em comprimidos com 100 mg, e só é disponível em centros de referência para o tratamento de pacientes com doença de Chagas.

Nifurtimox

O nifurtimox foi introduzido para o tratamento da doença de Chagas em 1959, por demonstrar ação sobre o *T. cruzi*. É absorvido por via oral, sofrendo metabolização rápida no interior do organismo. É ativo tanto sobre as formas tripomastigotas circulantes, como sobre as amastigotas intracelulares do *T. cruzi*, causando alterações estruturais no parasita e sua morte.

Autores argentinos e chilenos referiram resultados favoráveis, apontando sua boa ação tanto na fase aguda como na fase crônica da doença. Os resultados no Brasil foram menos brilhantes, embora seja observada, também, a melhora clínica da sintomatologia e redução da parasitemia, na fase aguda. Na fase crônica, com frequência o medicamento falha em negativar o xenodiagnóstico e as reações sorológicas e não parece modificar a evolução do quadro clínico. A discrepância entre os resultados observados por diferentes autores possivelmente se deve a diferenças de sensibilidade de cepas do *T. cruzi* à droga. O nifurtimox é uma alternativa em pacientes com doença do sono causada pelo *T. b. gambiense* resistente ao melarsoprol. A droga não parece agir nas infecções pelo *T. b. rhodesiense* e, mesmo em relação ao *T. b. gambiense*, existem variações de sensibilidade entre as cepas isoladas na África Central. O nifurtimox foi, também, utilizado no tratamento da leishmaniose tegumentar, com resultados menos notáveis que os obtidos com os antimoniais pentavalentes.

No Sudão, o nifurtimox vem sendo usado rotineiramente como medicação alternativa na doença do sono refratária aos arsenicais. A dose utilizada foi de 12 a 17 mg/kg/dia, durante 60 dias, fracionada em três tomadas ao dia. Provavelmente, melhores resultados serão obtidos com doses, mais elevadas, de 20 a 30 mg/kg/dia. A dose recomendada do nifurtimox na doença de Chagas é de 8 a 10 mg/kg/dia, fracionada em três tomadas diárias, em tratamento de curso prolongado por 60 a 120 dias.

Efeitos colaterais ocorrem com certa frequência, principalmente em adultos, queixando-se os pacientes de náuseas, anorexia, perda de peso, insônia, astenia, dor abdominal, eritema polimorfo e manifestações decorrentes de polineuropatia, com parestesias, tremores, fraqueza e dores musculares. O nifurtimox era apresentado em comprimidos com 120 mg (Lampit® – Bayer), mas foi retirado do comércio farmacêutico do Brasil.

QUIMIOTERAPIA DE TRIPANOSSOMÍASE AFRICANA

Arsenicais

Os sais do arsênio situam-se entre os mais antigos agentes terapêuticos, empregando-se tanto os derivados inorgânicos como os orgânicos. Os sais inorgânicos (arsenito de sódio, cálcio ou cobre; arseniato de chumbo, cálcio ou sódio) são usados como inseticidas, rodenticidas, fungicidas e herbicidas, caracterizando-se por serem substâncias letais aos seres vivos devido à sua alta toxicidade aguda. O anidrido arsenioso (trióxido de arsênio) constitui o arsênico, também chamado arsênio branco, participando de vários preparados formicidas e um dos mais potentes venenos existentes. Esta mesma atividade ocorre com a arsina (AsH^3), gás industrial de alta toxicidade, e o verde Paris (acetoarsenito de cobre), empregado como rodenticida e inseticida.

No presente, os arsenicais ainda usados na quimioterapia são o melarsoprol e a triparsamida, indicados no tratamento da tripanossomíase africana, especialmente nas formas em que há comprometimento do sistema nervoso central. Seu uso no tratamento de filarioses causadas por *W. bancrofti* e *O. volvulus* está ultrapassado.

Melarsoprol (*Mel B*® ou *Arsobal*®) é a droga de escolha para o tratamento da tripanossomíase africana (doença do sono) quando há envolvimento do sistema nervoso central, sobretudo a do leste africano (tripanossomíase rodesiense). É um arsenical preparado em 1949 e constituído pela associação do óxido de melarsen com o dimercaprol (BAL). O dimercaprol é um antagonista dos metais pesados, agindo por formar complexos com estes metais (quelação), impedindo sua ação tóxica sobre sistemas enzimáticos, especialmente as sulfidril-enzimas. A associação do BAL ao melarsen diminui a toxicidade humana desta última droga sem afetar sua ação tripanossomicida. O melarsoprol é ativo contra o *Trypanosoma brucei gambiense* e o *T. brucei rhodesiense*, causando a morte destes parasitas. Entretanto, na tripanossomíase do oeste africano (tripanossomíase gambiense), a terapêutica de eleição quando há o comprometimento do sistema nervoso central é a eflornitina, por ser menos tóxica. Esta droga não tem ação contra o *T. b. rhodesiense*, constituindo o melarsoprol a droga de escolha quando há a localização deste último parasita no sistema nervoso.

O melarsoprol é uma droga pouco solúvel em água; por isso é administrado por via intravenosa em solução com propilenoglicol. Após a absorção, atinge pequena concentração no líquido cefalorraquidiano, suficiente para agir sobre os tripanossomas localizados no sistema nervoso. Por ser uma droga tóxica, não é recomendada para a fase inicial (hemolinfática) da doença do sono, tratada com outros quimioterápicos (Suramina e Pentamidina).

O melarsoprol é apresentado em ampolas de 5 ml, em concentração de 3,6 g% (180 mg em 5 ml). O esquema terapêutico é feito em três séries de três dias com intervalos de sete dias entre as séries. A dose diária em cada série é de 3,6 mg/kg (adultos receberão 5 ml = 180 mg/dia). Nos casos mais graves, com evolução avançada da infecção pelo *T. b. rhodesiense*, é mais indicado o esquema terapêutico de elevação progressiva da dose. Nestes casos, os adultos com mais de 50 kg receberão, na primeira série, 90 mg (2,5 ml) no primeiro dia, 90 mg no segundo dia e 108 mg (3 ml) no terceiro dia; a segunda série começa no décimo dia com 108 mg, 144 mg (4 ml) no 11º dia e 180 mg (5 ml) no 12º dia; a terceira série, final, vai do 19º ao 21º dia, injetando-se 180 mg (5 ml) por dia. Em crianças ou adultos desnutridos, o tratamento é realizado em três séries, como descrito acima, em doses progressivamente altas até a dose máxima de 5 ml por vez. Neste caso, inicia-se com a dose de 0,36 g/kg por vez, até atingir a dose máxima por vez de 3,6 mg/kg. Nos pacientes em estado grave, febre alta e meningoencefalite avançada, é recomendável o tratamento preliminar com a suramina (um derivado sintético da ureia descrito a seguir), em duas a quatro doses de 250 a 500 mg em dias alternados.

O melarsoprol é uma droga tóxica, mas altamente eficaz na doença do sono. Deve ser injetado cuidadosamente por via IV, pois o extravasamento nos tecidos locais causa intensa irritação química. Seus efeitos colaterais são frequentes, exigindo o acompanhamento dos pacientes sob tratamento. O efeito adverso mais grave é a encefalopatia arsenical, que surge no início do tratamento em 2% a 10% dos pacientes, manifestando-se por agitação ou sonolência, incoordenação motora, podendo, eventualmente, ocorrer hiperpirexia, coma e morte. Alguns pacientes apresentam reação tipo Herxheimer, quadros de hipotensão e sudorese, vômitos e dor abdominal em cólica. Estes últimos efeitos são reduzidos administrando-se o medicamento ao paciente em jejum e mantido em posição semielevada. O uso de corticosteroides tem efeito benéfico nos casos de reações mais intensas. Outros efeitos colaterais são as polineurites, miocardite tóxica, hepatite medicamentosa, albuminúria e cilindrúria, dermatite esfoliativa e neurite óptica.

Triparsamida é um arsenical pentavalente, sintetizado em 1919, e utilizado durante longo tempo, por via intravenosa, nas formas neurológicas da doença do sono causada pelo *T. gambiense*. Não é eficaz nas formas avança-

das da infecção pelo *T. rhodesiense*. Sua ação tripanossomicida é pequena, mas a droga atinge alta concentração no liquor, podendo ser eficaz nas formas nervosas da doença. Devido à sua elevada toxicidade e à longa duração do tratamento, a triparsamida foi substituída pelo melarsoprol, sendo excepcional seu uso na atualidade. É aplicada na dose de 30 mg/kg (dose máxima 2 g), em injeções intravenosas repetidas a cada cinco ou sete dias, num total de cinco a 15 doses.

Suramina

A suramina é uma naftilamina sulfonatada derivada da ureia, introduzida em 1920 para o tratamento da tripanossomíase africana. É ativa tanto sobre o *Trypanosoma brucei gambiense*, como sobre o *T. brucei rhodesiense*, exercendo ação antiparasitária também contra os vermes adultos da *Onchocerca volvulus*. O fármaco é parasiticida por um mecanismo de ação relacionado à inibição de sistemas enzimáticos dos parasitas. Além da ação antiparasitária, a suramina é um inibidor da transcriptase reversa dos retrovírus e inibe, *in vitro*, a replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nos ensaios em pacientes com AIDS, porém, a droga mostrou-se ineficaz e com efeitos tóxicos graves, que incluíram insuficiência renal, hepática e suprarrenal, tendo sido abandonada nesta indicação.

A suramina não é, praticamente, absorvida por via oral, e por via IM é extremamente irritante, motivo pelo qual é administrada somente por via IV. É uma substância de longa circulação, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas, das quais é liberada lentamente. Não penetra facilmente nas células, mas sofre alguma deposição nos rins. Não atravessa a barreira hematoencefálica e por isso não tem atividade na doença do sono com comprometimento neurológico. A droga mantém-se em circulação por três meses e sua administração repetida tem efeito cumulativo. Sua excreção se faz pelos rins, na maior parte sob forma natural, já que é pouco metabolizada.

A suramina é um quimioterápico de elevada toxicidade para o homem, causando paraefeitos digestivos, renais, neurológicos, hematológicos, cutâneos e gerais. Após sua administração, com frequência, surgem náuseas, vômitos, febre, prurido, erupções cutâneas, podendo ocorrer choque, síncope e coma, resultantes de uma reação imediata que é variável com o paciente. Por este motivo, deve-se iniciar o tratamento com doses menores, para observar a sensibilidade do indivíduo. Outros efeitos colaterais surgem no decorrer da terapia e são mais frequentes e graves no paciente desnutrido. Podem ocorrer estomatite, conjuntivite, fotofobia, adenomegalia dolorosa, erupções cutâneas, anemia hemolítica, hematúria e proteinúria, dor abdominal, parestesias, hiperestesias plantares e palmares, diarreia, edema palpebral e discrasias sanguíneas. A droga é teratogênica para ratos, mas não foi demonstrada alteração desta natureza na espécie humana.

Apesar de seus efeitos adversos, a suramina constitui a droga de escolha para o tratamento da fase inicial da infecção causada pelo *T. b. rhodesiense*, já que a pentamidina é pouco ativa sobre as formas circulantes deste parasita. Na infecção pelo *T. b. gambiense*, a pentamidina e a suramina são igualmente eficazes, desde que não haja comprometimento neurológico.

Na oncocercose, a suramina era indicada em associação com a dietilcarbamazina, iniciando-se o tratamento com esta última droga por 15 a 21 dias, em seguida, a suramina por cinco semanas e, depois, nova série da dietilcarbamazina. Este esquema terapêutico está superado pela introdução da ivermectina no tratamento nesta filariose.

A suramina é aplicada no tratamento da doença do sono na dose inicial de 100 a 200 mg, por via IV, lentamente, fazendo-se exame do sedimento urinário 48 horas após, para determinar a sensibilidade do paciente e a ação renal da droga. Se surgirem cilindrúria maciça e hematúria após esta ou em subsequentes doses, a droga não deve ser usada. No entanto, discreta ou moderada albuminúria é comum durante o tratamento. Caso não haja alterações renais de vulto, aplica-se, no terceiro dia, a dose de 15 a 20 mg/kg, com dose máxima de 1,0 g, por via IV, que será repetida semanalmente durante cinco semanas, no caso do *T. gambiense*, ou sete semanas, no caso do *T. rhodesiense*. Os parasitas costumam desaparecer da circulação poucos dias após o início da medicação. Se a

febre ou a parasitemia persistirem após terem sido aplicadas 3,0 g da suramina, o medicamento deve ser suspenso e iniciado o uso do melarsoprol. Se houver necessidade de novo tratamento, a suramina só pode ser administrada três meses após a série inicial.

Para a terapêutica da oncocercose, a suramina era utilizada visando à sua ação contra os vermes adultos, após a série inicial da dietilcarbamazina, que tem ação microfilaricida. O esquema de tratamento com a suramina é semelhante ao referido anteriormente, iniciando-se com uma dose teste e, em seguida, a dose de 1,0 g semanal, em adultos (em crianças, 15 mg/kg), durante cinco a sete semanas. No entanto, as reações adversas são frequentes após a injeção do fármaco, manifestadas por prurido, congestão ocular, lacrimejamento, fotofobia, edema ocular e periorbitário e edema facial. Recomenda-se o uso concomitante de um anti-histamínico. Em pessoas com envolvimento ocular por microfilárias da *O. volvulus*, o tratamento com a suramina pode causar lesões oculares segmentares posteriores. Por tal motivo, esta terapêutica está superada após a introdução da ivermectina.

A suramina é apresentada comercialmente em diferentes países da África com os nomes de Antrypol®, Moranyl®, Bayer 205®, Germanin®, em frascos contendo 0,5 g da droga em pó, a qual é dissolvida em 5 ml de água destilada estéril no momento da injeção intravenosa. O medicamento deve ser administrado imediatamente após sua dissolução, pois é instável em solução. A suramina não existe no Brasil.

Difluorometilornitina (DFMO) ou Eflornitina

A DL-difluorometilornitina (DFMO), também conhecida como eflornitina, é uma substância análoga da ornitina com propriedade antineoplásica (tumores do cérebro e melanoma maligno), que vem sendo utilizada com sucesso no tratamento de algumas formas da tripanossomíase africana e da pneumocistose. A DFMO é um inibidor irreversível da ornitina-decarboxilase, uma enzima fundamental à síntese de poliaminas que participam da multiplicação celular.

A DFMO mostra atividade antiparasitária contra *P. jiroveci* (*P. carinii*) e *Trypanosoma brucei gambiense*, mas é pouco ativa contra o *T. b. rhodesiense*, e não tem ação contra o *Toxoplasma gondii*. Vem sendo ensaiada no tratamento da criptosporidiose.

A absorção da DFMO por via oral é pequena, apresentando biodisponibilidade de 55%. A droga não se liga às proteínas plasmáticas. Sua meia-vida sanguínea é de 3 a 4 horas. Atravessa a barreira hematoencefálica, numa proporção de 40% a 60% da concentração sanguínea. Em crianças abaixo de 12 anos de idade, seu nível no liquor é menor que em adultos. É eliminada pela urina em 80% sem sofrer metabolização.

A DFMO mostra-se eficaz no tratamento dos estágios iniciais e finais (neurológicos) da forma ocidental da tripanossomíase africana (*Trypanosoma brucei gambiense*), administrada por via oral e por via parenteral. Em particular nos casos avançados da doença do sono, a droga potencializa a ação do melarsoprol, melhorando o prognóstico da infecção. Nas formas neurológicas da tripanossomíase gambiense, a DFMO é usada na dose elevada de 400 mg/kg/dia, por via IV, fracionada em quatro tomadas diárias, durante duas semanas, seguida da dose de 300 mg/kg/dia, fracionada também de 6/6 horas, por via oral, durante seis semanas. Embora ativo, esse fármaco deve ser usado em altas doses e por tempo prolongado, o que prejudica sua indicação como medicamento de escolha na tripanossomíase africana. Não obstante, provoca o rápido desaparecimento dos parasitas do organismo e a melhora dramática dos sinais e sintomas da doença do sono.

A difluorometilornitina é também ativa contra o *P. jiroveci*, mas sua eficácia é menor do que a obtida com a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima e com a pentamidina ou a atovaquona. Vem sendo ensaiada como uma nova alternativa terapêutica em pacientes com pneumonia por este agente, nos casos que apresentam resistência ou em que haja intolerância ou intoxicação com a associação do cotrimoxazol ou a pentamidina. A DFMO é recomendada na pneumonia pelo *P. carinii*, na dose de 100 mg/kg a cada seis horas (400 mg/kg/dia), por via IV, durante 14 dias,

seguida da dose de 75 mg/kg a cada seis horas, por via oral, durante quatro a seis semanas. Seu índice de cura situa-se em torno de 57%, e é melhor (78%) nos pacientes que não necessitam de aparelhos de respiração.

Uma indicação adicional da eflornitina é seu uso em forma de creme a 13,9%, para a retirada de pelos faciais em mulheres. A ornitina decarboxilase é uma enzima que catalisa a síntese de poliaminas necessárias ao crescimento de pelos. A ação da droga, inibindo a enzima, diminui o crescimento de pelos faciais, ao ser aplicada sob a forma tópica na face.

Os efeitos adversos mais frequentes e graves com o emprego da DFMO são de natureza hematológica. Leucopenia, anemia e trombocitopenia ocorrem em 15% a 48% dos pacientes no curso da terapêutica, sendo reversíveis com a suspensão do medicamento. Podem surgir, ainda, flebite, diarreia, febre, náuseas, vômitos, dor abdominal, zumbido, aftas bucais, exantemas, convulsões, perda de pelos, alopecia e, raramente, diminuição da audição. A difluorometilornitina interrompe o desenvolvimento de embriões em camundongos. Não é conhecida sua segurança em gestantes.

A DFMO não está disponível no Brasil, mas é comercializada em outros países com o nome Eflornitina® (Merrel Dow). O creme de eflornitina é comercializado no exterior sob o nome Vaniqa®.

DROGAS USADAS NO TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE E DA PNEUMOCISTOSE

As formas graves da infecção causada pelo *Toxoplasma gondii* são tratadas, principalmente, com a associação de sulfadiazina com pirimetamina, como foi discutido no Capítulo 21, sobre drogas antifólicas. Como antimicrobianos alternativos, situam-se a clindamicina, a espiramicina, a claritromicina e a azitromicina, referidas nos Capítulos 17 e 18. Uma outra droga que pode se usada alternativamente no tratamento da toxoplasmose é a atovaquona, discutida a seguir.

O *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente nomeado *P. carinii*) não é um protozoário e sim um fungo, e a terapêutica de eleição nas infecções por este agente é a associação do sulfametoxazol com trimetoprima, chamada cotrimoxazol, como foi discutido no Capítulo 21. Nos enfermos que não podem receber o tratamento com o cotrimoxazol, o tratamento da pneumocistose é feito com dapsona, como citado no Capítulo 21, com clindamicina associada com primaquina e com medicamentos utilizados nas protozooses, como a pentamidina, referida anteriormente, neste capítulo, e a atovaquona e o trimetrexato, discutidos a seguir.

HIDROXINAFTOQUINONAS E TRIMETREXATO

As naftoquinonas são substâncias que apresentam, por núcleo central, um duplo anel fenólico com duas funções cetonas; nas hidroxinaftoquinonas, um radical hidroxila está presente na fórmula. Foi descoberta uma série de substâncias deste grupo químico com atividade contra protozoários dos gêneros *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Eimeria* e *Theileria*. Contudo, dificuldades relacionadas à sua instabilidade, farmacocinética e toxicidade diminuíram o interesse dos cientistas por estas drogas, restando somente a atovaquona em uso clínico.

Atovaquona

A atovaquona é a primeira substância da série das hidroxinaftoquinonas a receber aprovação para o tratamento das formas de pequena e média gravidade de pneumonia pelo *P. jiroveci* (*P. carinii*) em pacientes intolerantes à associação do sulfametoxazol com a trimetoprima (cotrimoxazol). Além de sua ação contra o *P. jiroveci*, a atovaquona mostra-se bastante ativa contra as formas sanguíneas de plasmódios e as formas trofozoíticas e císticas do *Toxoplasma gondii*, mas tem pequena ação antiprotozoária sobre leishmânias. Demonstra atividade contra *Babesia* e pode tornar-se uma alternativa terapêutica nesta parasitose. Apesar de sua ação contra o *P. falciparum*, os ensaios clínicos com essa droga revelaram falha terapêutica em cerca de 30% dos casos e rápida emergência de plasmódios resistentes. Contudo, recentemente, a atovaquona vem

sendo utilizada em associação com o proguanil, registrando-se elevado índice de cura sem a frequente ocorrência de recrudescência. O proguanil é um antigo antimalárico muito utilizado na África colonial inglesa, com ação esquizonticida sanguínea. Na atualidade, é elevada a resistência dos plasmódios a essa droga isolada.

A atovaquona exerce sua ação antiparasitária através de potente e seletiva inibição no transporte de elétrons mitocondriais em protozoários e do *P. jioveci*, resultando na cessação da síntese da pirimidina. O local de ação parece ser o complexo citrocromo bc1, e foi observado que a droga é capaz de matar o pneumociste, enquanto o cotrimoxazol e a pentamidina só têm efeito inibitório sobre o parasita. Esse quimioterápico é pouco tóxico para as células de mamíferos, porque estas células são capazes de utilizar pirimidinas pré-formadas.

A atovaquona é absorvida por via oral, mas sua biodisponibilidade é limitada, sobretudo quando administrada sob a forma de comprimidos (somente 23% de absorção). Mais recentemente, uma nova formulação em suspensão apresenta a biodisponibilidade em torno de 47%. A concentração sérica não se eleva com o uso de doses superiores a 750 mg, mas é maior com o emprego da suspensão e tomada junto com alimentos. A droga é lipofílica e sua administração junto com alimentos aumenta o nível sérico em duas ou três vezes. Sua meia-vida sérica é de 55 horas, e a ligação às proteínas plasmáticas é quase de 100%. A atovaquona não é metabolizada no homem, eliminando-se por via biliar como droga natural, reabsorvendo-se no intestino através de um circuito enteroepático. Sua eliminação urinária é desprezível. É pequena sua passagem pela barreira hematoencefálica, inferior a 1% da concentração sanguínea. Em pacientes com vômitos e diarreia, a absorção da atovaquona sofre redução.

A tolerância à administração oral da atovaquona é excelente. Efeitos adversos manifestados por erupção maculopapular, febre e elevação das transaminases sanguíneas podem ocorrer em até 12% dos pacientes. A droga não provoca alterações hematológicas, renais, neurológicas ou gastrintestinais. A administração da atovaquona associada ao proguanil em gestantes no segundo e no terceiro trimestre da gravidez não causou danos fetais.

A rifampicina interage com a atovaquona, reduzindo seu nível sérico em cerca de 50%. Não há interferência importante entre a atovaquona e a zidovudina.

A atovaquona é recomendada para o tratamento da pneumonia pelo *P. jiroveci* em adultos, utilizada na dose de 750 mg, três vezes ao dia, ingerida junto com alimentos, mantida por 21 dias. O índice de cura alcançado nas formas de pequena e média gravidade situa-se em torno de 80%. Comparativamente, o uso do cotrimoxazol oferece melhores resultados que a atovaquona, motivo pelo qual essa droga é indicada especialmente nos pacientes que apresentam intolerância ou hipersensibilidade ou intoxicação hematológica com o cotrimoxazol.

A associação da atovaquona com antimoniais ou com fluconazol constitui um potencial esquema terapêutico para o calazar. Sua administração junto com o proguanil é uma alternativa na terapêutica e na profilaxia da malária causada pelo *P. falciparum* em países da África e da Ásia. Nessa associação, utiliza-se a dose diária, em adultos, de 1 g de atovaquona e 400 mg de proguanil, administrada durante três dias, por via oral.

Possivelmente, a atovaquona possa ser utilizada na profilaxia da pneumocistose, em tratamento de manutenção em pacientes com AIDS, restando determinar a dose adequada. Também falta determinar o valor deste fármaco na terapêutica e profilaxia da encefalite pelo toxoplasma, em pacientes imunocomprometidos. Os dados iniciais vêm mostrando eficácia da atovaquona na toxoplasmose cerebral e ocular em pacientes com aids, empregada por via oral, na dose de 750 mg, quatro vezes ao dia, mantida por um mês. Não está, ainda, definida a dose supressiva de manutenção.

A atovaquona não é disponível comercialmente no Brasil, mas é licenciada nos EUA com o nome Mepron® (Burroughs Wellcome), apresentada em comprimidos com 250 mg e em suspensão com 750 mg em cada 5 ml. A associação com o proguanil, registrada com o nome Malarone®, é apresentada em comprimidos com 250 mg de atovaquona e 100 mg de proguanil.

Trimetrexato

O trimetrexato é um análogo do metotrexato e, como este, tem atividade antineoplásica. Foi observado que o trimetrexato exerce ação inibitória sobre a diidrofolato-redutase do *Pneumocystis carinii*, e tem uma potência inibitória 1.500 vezes maior que a trimetoprima, o que levou à utilização desta droga na terapêutica da pneumonia pelo parasita. O trimetrexato é bastante lipossolúvel, penetrando com facilidade no interior das células. É mínima sua absorção por via oral. Devido ao seu efeito antianabólico, o trimetrexato é tóxico tanto para as células cancerígenas como para as normais do homem. Contudo, a adição ao tratamento do ácido folínico reduz a toxicidade, sem alterar sua ação antiparasitária. O trimetrexato é indicado como droga alternativa no tratamento das formas moderadas e graves da pneumonia pelo *P. jiroveci* em pacientes que não podem receber o cotrimoxazol ou a pentamidina e naqueles em que estes medicamentos não se mostraram eficazes. A droga tem proporcionado índice de cura em torno de 80%; entretanto, a recaída precoce parece ser mais frequente com o trimetrexato do que com a terapêutica convencional. É empregado na dose de 45 mg/m² (1,2 mg/kg), em infusão intravenosa, durante 60 minutos, diariamente, durante 21 dias. Concomitantemente, o paciente deve receber ácido folínico por via oral ou IV, na dose de 20 mg/m², a cada seis horas, também diariamente. Os efeitos adversos manifestam-se por anorexia, dor abdominal em cólicas, febre, dermatite, mucosite, elevação discreta de transaminases séricas e, principalmente, depressão medular, com leucopenia e trombocitopenia. Insuficiência renal e convulsões são efeitos adversos raros. A droga é contraindicada na gestante, por ser teratogênica. O uso concomitante de cetoconazol ou eritromicina pode inibir o metabolismo do trimetrexato, causando elevação e manutenção da concentração sérica e tissular, sendo necessário monitorar a droga e reduzir sua dose. Ao contrário, a rifampicina e a rifabutina aumentam o metabolismo desse fármaco, por induzirem enzimas microssomais, causando a diminuição de sua concentração. O trimetrexato, sob a forma de glicuronato, foi recentemente lançado comercialmente nos Estados Unidos com o nome Neutrexin® (Bioscience), em ampolas com 25 mg de trimetrexato. Não se encontra disponível no Brasil.

OUTRAS PROTOZOOSES

Infecção por *Trichomonas*

No gênero *Trichomonas*, o único protozoário de interesse na patologia humana é o *T. vaginalis*, causador de vaginites e, eventualmente, de outras alterações do trato geniturinário. As infecções por este flagelado são tratadas adequadamente com o metronidazol e outros nitrotiazólicos, por via oral, em dose única, complementados por substâncias em aplicação tópica. As doses e os esquemas de uso foram referidos na descrição realizada sobre drogas antiamebianas.

Infecção por *Babesia*

Os protozoários do gênero *Babesia* são importantes patógenos em medicina veterinária, ocasionalmente provocando casos humanos. Provoca quadros clínicos polimorfos, desde a infecção assintomática a formas semelhantes à malária. O tratamento da babesiose é realizado, principalmente, com a associação de quinina com clindamicina, conforme foi apresentado nos Capítulos 17 e 25. A atovaquona é uma nova alternativa para o tratamento.

Infecção por *Blastocystis hominis*

O *Blastocystis hominis* é um protozoário encontrado nas fezes de humanos e outros animais, comportando-se como um comensal do intestino. Em pacientes com alterações imunitárias, especialmente em pacientes com aids, pode causar queixas gastrintestinais agudas ou crônicas. O tratamento pode ser realizado com o a associação de sulfametoxazol com trimetoprima (um comprimido reforçado, de 12/12 horas), ou metronidazol (750 mg, de 8/8 horas), durante 10 dias. A nitazoxanida, um novo quimioterápico antiparasitário (ver Capítulo 30), é eficaz na dose de 500 mg, de 12/12 horas, durante três dias.

Infecção por Coccídeos Intestinais

Os protozoários coccídeos causadores de diarreia no homem são a *Isopora belli,* o *Criptosporidium parvum,* a *Cyclospora cayetanensis* e os microsporídeos. Causa eventual de diarreia em indivíduos imunocompetentes, estes agentes provocam diarreia aquosa, profusa, crônica, debilitante em pacientes com grave alteração imunitária causada pelo vírus da imunodeficiência humana. O melhor método de fazer regredir o quadro intestinal é a recuperação da imunidade celular com o tratamento com drogas antirretrovirais.

Contudo, na fase aguda, a isosporíase melhora rapidamente com a administração do cotrimoxazol, um comprimido reforçado ou dois comprimidos simples, quatro vezes ao dia, durante 10 dias e, em seguida, metade da dose por mais três semanas. O ciprofloxacino (500 mg, de 12/12 horas) e a pirimetamina (25 mg/dia, durante 20 semanas) são opções terapêuticas.

A infecção pela ciclospora também é tratada com a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima, na dose de um comprimido reforçado, de 12/12 horas, durante sete a 10 dias. O ciprofloxacino (500 mg, duas vezes/dia) é uma alternativa menos eficaz.

Na microsporidiose, a melhor terapêutica é realizada com o albendazol, utilizado na dose de 400 mg de 12/12 horas, durante duas a três semanas. O metronidazol é a segunda opção, com menor eficácia.

A criptosporidiose é a infecção intestinal mais problemática em pacientes com aids, considerando que os diferentes fármacos utilizados na terapêutica apresentaram resultados frustrantes. A paromomicina, apregoada inicialmente como adequada ao tratamento, em estudo controlado, não se mostrou mais eficaz do que um placebo. O mesmo ocorreu com a espiramicina. Resultados inconstantes são referidos com o emprego da roxitromicina e da azitromicina. A nitazoxanida (ver Capítulo 31), na dose de 1 g, duas vezes ao dia, durante 14 dias, promoveu a cura parasitológica e clínica em alguns estudos e constitui-se em uma nova perspectiva.

Infecção por *Balantidium coli*

O *Balantidium coli* é um protozoáro ciliado de grandes dimensões que parasita o intestino grosso de várias espécies animais, inclusive do homem. Habitualmente, a infecção é assintomática, mas o parasita pode causar um quadro de colite indistinguível da colite amebiana. Nestes casos, é indicado o tratamento com uma tetraciclina, que é a droga de escolha, principalmente a doxiciclina, na dose de 100 mg/dia, durante 10 a 14 dias. O metronidazol (750 mg de 8/8 horas durante 21 dias) é uma alternativa com menor eficácia. A aminosidina (paromomicina) pode ser usada na dose de 1,5 a 2 g/dia, durante cinco a dez dias. A nitazoxanida, provavelmente, é uma nova opção terapêutica.

Infecção por Amebas de Vida Livre

Amebas de vida livre constituem um grande grupo de protozoários dispersos na natureza. As amebas patogênicas para o homem situam-se, principalmente, nos gêneros *Acanthamoeba, Naegleria* e *Balamuthia* e são raramente causa de ceratoconjuntivites, sinusites, meningites e encefalites. A terapêutica varia com a localização, mas, nos quadros neurológicos de maior gravidade, a anfotericina B é a droga de escolha. Em outras situações, podem ser tentados o itraconazol e a pentamidina. O prognóstico é reservado.

BIBLIOGRAFIA

5-Nitroimidazóis

1. Back E et al. Metronidazole treatment of liver abscess due to Bacteroides fragilis. Scand J Infect Dis 1978;10:152-54.
2. Bagnoli VR et al. Vaginites inespecíficas-tratamento comparativo entre o secnidazol e metronidazol. Folha Med (Br) 1989;98:171-74.
3. Barie OS et al. The cost-effectiveness of cefepime plus metronidazole versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infection. Surgical Infections. 2004;5:269-80.
4. Beard M et al. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. N Engl J Med 1979;301:519-22.
5. Bergan T. Antibacterial activity and pharmacokinetics of nitroimidazoles. A review. Scand J Infect Dis 1985;(Suppl 46):64-71.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Corrimentos Vaginais. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis 1999; 3ª edição.
7. Brogden RN et al. Metronidazole in anaerobic infections: a review. Drugs 1978;16:387-417.
8. Fiuza de Melo FA et al. Metronidazol no tratamento e profilaxia da tuberculose: possibilidade de uso. Bol Pneumol Sanit 1999;7:38-40.
9. Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev 2001;14:114-128.
10. Harris A. Current regimens for treatment of Helicobacter pylori infection. Br Med Bull 1998;54:195-205.
11. Ings RMJ et al. The mode of action of metronidazole in *Trichomonas vaginalis* and other microorganisms. Biochem Pharmacol 1974;23:1421-29.
12. Lamp KC et al. Pharmacoketics and pharmcodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. Clin Pharmacokinet 1999;36:353-73.
13. Long PI. Cutaneous leishmaniasis treated with metronidazole. JAMA 1973;223:1378-79.
14. Nord CE, Kager. Tinidazole-microbiology, pharmacology and efficacy in anaerobic infections. Infection 1983;11:54-60.
15. Piato S & Cymbalista N. Tratamento da tricomoníase com dose única de secnidazol. Rev Bras Med 1977; 4:197-200.
16. Samuelson J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1533-41.
17. Scully BE. Metronidazole. Med Clin North Am 1988;72:613-21.
18. Teasley DG et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile* associated diarrhoea and colitis.Lancet 1983;1043-46.
19. Videau D et al. Secnidazole. Br J Vener Dis 1978; 54:77-80.
20. Wayne LG, Sramek HA. Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2054-58.
21. Yellin AE et al. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. Int J Antimicrob Agents 2002;20:165-73.

Derivados da dicloroacetamida (ou haloacetamida)

1. Abramovitch BB et al. Eficácia e tolerância da etofamida em pacientes com infecção intestinal por Entamoeba histolytica. Folha Med (Br) 1992;104:239-41.
2. Almeida JM et al. Eficácia do teclozan no tratamento da amebíase crônica. Folha Med (Br) 1978;7:45-47.
3. Fernandes P et al. Aminometilbenzeno (Teclozan) utilizado em dose única na amebíase intestinal. Folha Med (Br) 1980;81:121-24.
4. Huggins D et al. Drogas antiamebianas. Rev Bras Clin Terap 1982;11(9):683-700.
5. Padua MA. Tratamento da amebíase intestinal pelo teclozan. Hospital (Rio).

Antimoniais

1. Aronson NE et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of Leishmaniasis: recent U.S. military experience. Clin Infect Dis 1998;27:1457-64.
2. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 1997;24:684-703.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília, Fundação Nacional da Saúde, 46 p., 1991.
4. Correia D et al. Estudo comparativo entre antimoniato de meglumina, isotianato de pentamidina e sulfato de aminosidina no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Rev Soc Bras Med Trop 1996;29:447-453.
5. Falqueto A, Sessa PA. Leishmaniose tegumentar americana. In: Focaccia R. Tratado de Infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1543.
6. Hantson P et al. Antimony excretion in a patient with renal impairment during meglumine antimoniate therapy. Pharmacotherapy 2000;20:1141-43.
7. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. Rev Soc Bras Med Trop 1985;18:187-98.
8. Neves J. Atualização terapêutica e conceito de cura da leishmaniose visceral americana (calazar). J Bras Med 1966;10:265-75.
9. Sampaio NR et al. Leishmaniose tegumentar americana. An Bras Dermatol 1982;55:69-76.
10. Utili R et al. Visceral leishmaniasis during pregnancy treated with meglumine antimoniate. Infection 1995;23:182-83.

Pentamidina

1. Bazin C et al. Pneumocystosis extrapulmonaires et disséminées au cours de l'infection par le VIH. Presse Med 1993; 22:161-65.
2. Conte Jr. JE et al. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. Ann Intern Med 1990;113:203-09.
3. Ena J et al. Once-a-month administration of intravenous pentamidine to patients infected with human immunodeficiency virus as prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Clin Infect Dis 1994;18:901-04.
4. Kuryshev YA et al. Pentamidine-induced long QT syndrome and block of hERG trafficking. J Pharmacol Exp Ther 2005;312:316-23.
5. Masur H et al. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* for persons infected with human immunodeficiency virus. J AIDS 1993;6:46-55.
6. Nok AJ. Arsenicals (melarsoprol), pentamidine and suramin in the treatment of human African trypanosomiasis. Parasitol Res 2003;90:71-79.
7. Robertson DHH. Chemotherapy of african trypanosomiasis. Practitioner 1962;188:80-83.
8. Sands M et al. Pentamidine: a review. Rev Infect Dis 1985;7:625-34.
9. Sattler FR et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis*

carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Méd 1988;109:280-87.
10. Talhari S et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Resultados preliminares com a pentamidina. An Bras Dermatol 1985;60:361-64.
11. Wispelwey B, Pearson RD. Pentamidine: a review. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:375-82.

Miltefosina

1. Chrusciak-Talhari A et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. Am J Trop Med Hyg 2011;84:255-60.
2. Dorlo TPC et al. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. J Antimicrob Chemother 2012; 67:2576-97.
3. Herwaldt BL. Miltefosine – the long awaited therapy for visceral leishmaniasis. N Engl J Med 1999;341: 1840-42.
4. Herwaldt BI. Milfetosine for visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2000;342:895.
5. Jha TK et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 1999;341:1785-800.
6. Machado PR et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania braziliensis in Brazil: A Randomized and Controlled Trial. PLOS Negl Trop Dis 2010;4:e912.
7. Moore EM, Lockwood DN. Treatment of visceral leishmaniasis. J Glob Infect Dis 2010;2:151-58.
8. Rocha RM. Correlação entre sensibilidade *in vitro* de isolados clínicos de *Leshmania chagasi* à miltefosina e resposta ao tratamento. Tese, Universidade Federal do Espírito Santo, 2012. Disponível em: http://www.bdtd.ufes.br/tedesimplificado/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=1571. Acesso em novembro 2013.
9. Sherwood JA. Miltefosine for visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2000;342:895.
10. Soto J et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 2004;38:1266-72.
11. Verma NK, Dey CS. Possible mechanism of miltefosine-mediated death of Leishmania donovani. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3010-15.
12. Yardley V et al. The sensitivity of clinical isolates of Leishmania from Peru and Nepal to miltefosine. Am J Trop Med Hyg 2005;73:272-75.

Benznidazol e nifurtimox

1. Andrade AL et al. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year follow-up. Am J Trop Med Hyg 2004;71:594-97.
2. Andrade SG et al. Influência de cepa de *Trypanosoma cruzi* na resposta à terapêutica experimental pelo Bay 2502. Rev Inst Med Trop São Paulo 1975;17:380-89.
3. Barclay CA et al. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de a infección chagásica. Prensa Med Argent 1978;65:239-44.
4. Boainain F, Rassi A. Terapêutica etiológica da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1979;32:395-99.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Tratamento etiológico da doença de Chagas. Brasília:Fundação Nacional de Saúde, 1977.
6. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of chagas disease with benznidazole. Rev Inst Med Trop São Paulo 2002;44:29-37.
7. Cançado JR et al. Ensaio terapêutico clínico na doença de Chagas crônica com o nifurtimox em três esquemas de duração prolongada. Rev Inst Med Trop São Paulo 1975;17:111-25.
8. Garcia S et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1521-18.
9. Guerra MFV et al. Further trials of nifurtimox in mucocutaneous leishmaniosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1981;75:335-37.
10. Marsden PD et al. Nifurtimox in the treatment of South American Leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1979;73:391-94.
11. Pepin J et al. An open clinical trial of nifurtimox for arsenoresistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sicknes in Central Zaire. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989;83:514-15.
12. Polak A, Richle R. Mode of action of 2-nitroimidazole derivative benzimidazole. Ann Trop Med Parasitol 1978;72:45-49.
13. Prata A. Possibilidade de tratamento da doença de Chagas. Rev Ass Med Bras 1978;24:140-42.
14. Prata A et al. Tratamento da doença de Chagas pelo nifurtimox. Rev Soc Bras Med Trop 1975;9:297-307.
15. Sociedade Brasileira de Cardilogia. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol 97:2(Supl 1):1-38.
16. Sosa Estani S et al. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 1998;59: 526-29.

Arsenicais e suramina

1. Apted FI. Present status of chemotherapy and chemoprophylaxis of human trypanosomiasis in the Eastern Hemispher. Pharmacol Therap 1980;11:391-413.
2. Bouteille B et al. Treatment perspectives for human African trypanosomiasis. Fundam Clin Pharmacol 2003;17:171-81.
3. Burchmore RJ et al. Chemotherapy of human African trypanosomiasis. Curr Pharm Des 2002;8:256-67.
4. Docampo R, Moreno SN. Current chemotherapy of human African trypanosomiasis. Parasitol Res 2003;90 (Supp 1):S10-13.
5. Jannin J, Cattand P. Treatment and control of human African trypanosomiasis. Curr Opin Infect Dis 2004;17:565-71.
6. Nok AJ. Arsenicals (melarsoprol), pentamidine and suramin in the treatment of human African trypanosomiasis. Parasitol Res 2003;90:71-79.
7. Rocha LAC, Ferreira FSC. Tripanossomíase humana africana. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 2ª ed., São Paulo: Atheneu, 2002. p. 1326.

8. Levine AM et al. Suramin antiviral therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1986;105:32-37.
9. Robertson DHH. Chemotherapy of african trypanosomiasis. Practitioner 1962;188:80-83.

Difluorometilornitina

1. Burri C, Brun R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. Parasitol Res 2003;90 (Supp 1):S49-52.
2. Chapui F et al. Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage Trypanosoma brucei gambiense human African trypanosomiasis. Clin Infect Dis 2005;41:748-51.
3. Hickman et al. Human dermal safety studies with eflornithine HCl 13.9% cream (Vaniqa), a novel treatment for excessive facial hair. Curr Med Res Opin 2001;16:235-44.
4. Jennings FW. Chemotherapy of trypanosomiasis: the potentiation of melarsoprol by concurrent difluromehtylornithine (DFMO) treatment. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988;82:572-73.
5. Milord F et al. Eflornithine concentrations in serum and cerebrospinal fluid of 63 patients treated for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993;67:473-77.
6. Santa-Rita RM et al. Effect of the lysophospholipid analogues edelfosine, ilmofosine and miltefosine against *Leishmania amazonensis*. J Antimicrob Chemother 2004;54:704-10.
7. Smith DE et al. Eflornithine versus cotrimoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. AIDS 1992;6:1489-93.
8. Wery M. Therapy for African trypanosomiasis. Curr Opin Infect Dis 1991;4:838-43.

Atovaquona

1. Araújo FG et al. Remarkable in vitro and in vivo activities of the hydroxynaftoquinone 566C80 against tachyzoites and tissue cysts of Toxoplasma gondii. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:293-99.
2. Croft SL et al. The activity of hydroxynaftoquinones against Leishmania donovani. J Antimicrob Chemother 1992;30:827-32.
3. Dohn MN et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocysis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994;121:174-80.
4. Gray J et al. Zoonotic babesiosis. Int J Med Microbiol 2002;291 (Suppl 33):108-11.
5. Haile LG, Flaherty JF. Atovaquone: a review. Ann Pharmacother 1993;27:1488-94.
6. Homer MH et al. Babesiosis. Clin Microbiol Rev 2000;13:451-69.
7. Hughes W et al. Phase I safety and pharmacokinetics study of micronized atovaquone in human immunodeficiency virus-infected infants and children. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1315-18.
8. Katlama C et al. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. AIDS. 1996;10:1107-12.
9. Marra F et al. Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. Ann Pharmacother 2003;37:1266-75.
10. Na-BAngchang K et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:573-82.
11. Pearson PA et al. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. Ophthalmology 1999;106:148-53.
12. Rolan PE et al. Disposition of atovaquone in humans. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1319-21.
13. Srivastava IK, Vaidya AB. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:1334-39.
14. Sundar S et al. Atovaquone alone or with fluconazole as oral therapy for Indian kala-azar. Clin Infect Dis 1998;27:215-16.

Trimetrexato

1. Allegra CJ et al. Trimetrexate for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1987;317:978-85.
2. Davey RT Jr, Masur H. Recent advances in the diagnosis, treatment and prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:499-504.
3. Fulton B et al. Trimetrexate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Drugs 1995;49:563-76.
4. Masur H, Kovacs JA. Treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Infect Dis Clin North Am1988;2:419-27.
5. Satler FR et al. Trimetrexate with leucovorin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for moderate to severe episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Infect Dis 1994;170:165-72.
6. Tuazon CU, Labriola AM. Management of infectious and immunological complications of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Drugs 1987;33:66-84.

Outras protozooses

1. Didier ES. Microsporidiosis. Clin Infect Dis 1998;27:1-8.
2. Cunha RMC. Balanditíase. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 128.
3. Foronda AS. Infecção por amebas de vida livre. In: ibid Cunha RMC. p. 596.
4. Gellin BG, Soave R. Coccidian infections in AIDS. Toxoplasmosis, cryptosporidiosis, and isosporiasis. Med Clin North Am 1992;76:205-34.

5. Hewitt RG et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2000;31:1084-92.
6. Jongwutiwes S et al. Recurrent isosporiasis over a decade in an immunocompetent host successfully treated with pyrimethamine. Scand J Infect Dis 2002;34:859-62.
7. Pape JW. *Isospora belli* infections. Prog Clin Parasitol 1991;2:119-27.
8. Rossignol JF et al. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with *Blastocystis hominis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:987-91.
9. Sprinz E et al. AIDS-related cryptosporidial diarrhoea: an open study with roxithromycin. J Antimicrob Chemother 1998;41 (Suppl B):85-91.
10. Stenzel DJ, Boreham PF. *Blastocystis hominis* revisited. Clin Microbiol Rev 1996;9:563-84.

Drogas Antimaláricas

CAPÍTULO 26

A quimioterapia da malária teve seu início antes mesmo da descoberta de seus agentes causais, datando do século XVII o conhecimento das propriedades antipalúdicas da quinina. Em 1633, o monge Calancha descreveu, em um livro religioso, que os nativos da nação Inca da localidade de Loxa, no Peru, utilizavam a casca de uma árvore da região, chamada árvore da febre, para o combate e a cura das febres terçãs. A cortiça era reduzida a pó e, segundo consta, foi utilizada em 1638 para o tratamento de febres na esposa do vice-rei do Peru, a condessa da Chinchon. Graças ao sucesso alcançado, o pó passou ser conhecido como pó da condessa, e a cortiça da febre foi levada para a Espanha, em 1639, pelo conde de Chinchon, disseminando-se o seu uso na Europa. Devido à sua origem no Peru e ao fato de os jesuítas serem seus principais distribuidores e seu uso defendido pelo cardeal de Lugo, em Roma, a cortiça foi denominada cortiça peruviana, ou dos jesuítas, ou do cardeal. Mais tarde, a árvore recebeu o nome de cinchona, dado por Linneu, talvez em homenagem à condessa, e tornou-se também conhecida por quina, possivelmente em decorrência do termo inca Kinia, indicativo de casca ou cortiça. Desta planta são conhecidos vários alcaloides, dos quais o mais importante é a quinina. Seu isômero dextrógiro, a quinidina, também tem ação antimalárica, mas não é utilizado com essa finalidade.

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica de síntese no século XX, surgiram novas substâncias com atividade antimalárica, com destaque para os derivados quinoleínicos e a redescoberta da ação antipalúdica de produtos utilizados na Medicina tradicional chinesa.

ALCALOIDES

Alcaloides são substâncias de natureza alcalina existentes em várias plantas, constituídas em geral por bases orgânicas azotadas. Foram utilizados empiricamente desde a Antiguidade sob a forma de chás, macerados e pós, mas somente a partir de 1805 se descobriu o primeiro alcaloide natural, a morfina, isolada da papoula branca. Na terapêutica anti-infecciosa, somente um alcaloide encontra-se, ainda, em uso clínico, a quinina, derivada da quina. A quinidina, também isolada da quina, embora tenha propriedades antipalúdicas, é mais utilizada em cardiologia, como antiarrítmico.

ALCALOIDES DA QUINA

Quinina

Caracteres Gerais. Mecanismo de Ação

A quinina foi isolada em 1820, por Pelletier e Caventou. Embora, na atualidade, possa ser sintetizada em laboratório, sua fonte de obtenção mais prática e econômica continua a ser a árvore da quina ou cinchona, existente primitivamente no Peru e em países vizinhos e, mais tarde, cultivada na Indonésia e outros países asiáticos. Existem várias espécies desse vegetal, destacando-se a quina-amarela ou real, a quina de loxa ou huanuco e a quina vermelha ou chimborazo, esta última uma das mais utilizadas para a obtenção da quinina, por conter grande quantidade do alcaloide. A quinina é a substância química natural; o quinino corresponde aos sais da quinina, em especial o sulfato de quinina.

A quinina é um derivado quinoleínico, assim denominadas as substâncias que contêm

o grupamento quinoleínico ligado a diferentes radicais. É um veneno protoplasmático, atuando em diferentes tipos de células ao formar complexos com o ADN. Em consequência, ocorre o bloqueio enzimático da síntese do ADN e ARN, resultando em alterações estruturais na célula parasitária. Além disso, a droga parece competir com a 6-fosfofrutoquinase e a citocromo-redutase no metabolismo anaeróbio e aeróbio da glicose, e aumenta o pH de lisossomas e vacúolos digestivos das células, provocando alterações lisossomais e em membranas dos parasitas.

A quinina é um potente esquizonticida sanguíneo para os plasmódios, atuando ainda como gametocida do *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Não age sobre as formas exoeritrocitárias dos plasmódios (formas hepáticas) nem sobre os gametócitos do *P. falciparum*. Em altas concentrações, tem atividade sobre determinadas bactérias, fungos e protozoários, mas não possui utilidade terapêutica contra tais parasitas; entretanto, recentemente vem sendo indicada associada à clindamicina no tratamento da babesiose. A quinina tem pequena ação curarizante e provoca efeito ocitócito, podendo causar o aborto em doses elevadas. Tem, também, ação antipruriginosa, por mecanismo ignorado, e ação anti-inflamatória e antipirética. Exerce toxicidade para diferentes tecidos do organismo humano quando usada em doses excessivas, o que é designado por cinchonismo.

Atualmente, a quinina é reservada para o tratamento da malária pelo *P. falciparum* resistente aos demais antimaláricos. No Brasil, onde o *P. falciparum* resistente à cloroquina se encontra disseminado nas áreas endêmicas e onde se observa sua resistência também à associação sulfa + pirimetamina, a quinina constitui a segunda droga de escolha para os casos graves de malária por esse parasita. Na atualidade, os derivados da artemisinina são mais indicados nessa forma da malária no Brasil, devido à resistência já observada do *P. falciparum* à quinina. No entanto, a quinina é de primeira escolha na malária por esse plasmódio em grávidas no primeiro trimestre da gestação

A quinina age sobre os esquizontes circulantes, provocando redução da parasitemia em menos de três dias. Na malária mista causada pelos *P. falciparum* e *P. vivax*, atua sobre os esquizontes dos dois parasitas e sobre o gametócito do *P. vivax*. A quinina é também utilizada como droga alternativa no tratamento da babesiose. Este quimioterápico é também empregado no tratamento de cãibras noturnas que ocorrem sobretudo em pessoas idosas e após diálise peritoneal na dose de 400 mg, ingerida à noite, por curtos períodos.

Farmacocinética e Metabolismo

A quinina é administrada por via oral e intravenosa. Não o é por via subcutânea, por ser absorvida irregularmente e ser altamente irritante, podendo causar necrose química no local. Seu uso por via intramuscular deve ser evitado; porém, se necessário em pacientes nos quais a via IV está dificultada, a administração deve ser feita por injeção IM profunda, evitando a colocação da droga no subcutâneo. Por via oral, é rapidamente absorvida, atingindo níveis séricos em uma a quatro horas, mantidos por seis a oito horas. Sua biodisponibilidade por via oral é próxima de 100%, e sua absorção é facilitada em meio ácido, recomendando-se sua tomada junto ou após a alimentação. Por via IV é administrada dissolvida em solução salina ou glicosada, lentamente. Após sua absorção, a quinina atinge elevada concentração em todos os líquidos e tecidos orgânicos, inclusive no interior das hemácias, onde alcança concentração de 1/3 a 1/2 da presente no plasma. A concentração no fígado, nos pulmões e nos rins é 20 vezes superior à do plasma. No liquor, a concentração corresponde a 2% a 10% da presente no plasma. Sua meia-vida sérica é de cerca de 12 horas. É metabolizada em 80% no fígado a derivados hidroxilados, que possuem pequena ação antimalárica e são eliminados pelos rins. Somente cerca de 10% da dose ingerida são eliminados como substância natural pelos rins. Nos pacientes com insuficiência renal, há acúmulo de metabólitos da quinina, especialmente da 3-hidroxiquinina, que mantêm atividade terapêutica parcial da substância-mãe, mas também podem ter potencial cardiotoxicidade, sobretudo nos pacientes que persistem em insuficiência renal prolongada. A concentração no feto e no leite materno é de, aproximadamente, 1/3 da presente no plasma da mãe.

A quinina é apresentada sob a forma de diferentes sais, em comprimidos e ampolas para uso intravenoso. No Brasil, a apresentação em comprimidos contém 500 mg de sulfato de quinina. A apresentação injetável é formulada, geralmente, com o bicloridrato ou o cloridrato de quinina, em ampolas de 5 ml com 500 mg da droga.

Indicações Clínicas e Doses

A principal indicação da quinina é o tratamento da malária causada pelo *P. falciparum* e da babesiose humana. Na malária pelo *P. falciparum*, é utilizada em associação com a doxiciclina ou com a clindamicina, na dependência da gravidade de apresentação da malária e do paciente a ser tratado. Nas formas de pequena gravidade, com parasitemia inferior a 10.000 parasitas/ml, a quinina é usada associada com doxiciclina, ambas as drogas por via oral. Em gestantes e crianças substitui-se a doxiciclina por clindamicina. Nas formas graves e com maior parasitemia está indicado o emprego da quinina com clindamicina, ambas as drogas por via IV. Este ultimo esquema é empregado alternativamente em pacientes com malária grave (coma malárico e outras formas graves) quando não forem disponíveis os derivados da artemisinina, referidos adiante.

Na terapêutica atual da malária, recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil, as formas não graves da malária são tratadas preferencialmente com a associação de artemeter com lumefantrina (ver adiante), permanecendo a associação da quinina com doxiciclina e a mefloquina isoladamente (ver adiante) como esquemas de tratamento opcionais.

Quando usada em associação, a dose da quinina é de 30 mg/kg/dia (1,5 g/dia, em adultos), fracionada de 8/8 horas, durante três dias, e a doxiciclina (100 mg, de 12/12 h, em adultos), durante sete dias (Tabela 26.1). Na malária grave, a quinina é administrada por via IV na dose de 30 mg/kg/dia (por três dias) em associação com clindamicina IV na dose de 20 mg/kg/dia (durante sete dias) (Tabela 26.2). A administração da quinina por via IV deve ser realizada dissolvida em 500 ml de solução glicosada (ou volume adequado para crianças), em gotejamento lento, durante quatro horas. As ampolas de quinino não devem ser administradas por via IV direta, devido ao risco de causar toxicidade aguda, inclusive miocárdica. Também a clindamicina deve ser administrada diluída em solução salina ou glicosada, em gotejamento lento por uma hora, para evitar sua cardiotoxicidade aguda. Quando a via intravenosa não for possível, os sais de quinina podem ser, excepcionalmente, administrados por via intramuscular profunda, na dose inicial de 20 mg/kg, seguida de 10 mg/kg a cada oito horas. Deve-se evitar a injeção intraglútea, pois a absorção neste local é lenta e irregular.

Nos casos graves, nos quais a droga é administrada por via parenteral, é, particularmente importante evitar a hipoglicemia causada pela quinina, administrando glicose por via IV ou por sonda nasogástrica. Logo que possível, o tratamento por via parenteral deve passar para a via oral até completar-se o tempo de tratamento, na dependência da negativação dos plasmódios do sangue. O uso de tetraciclinas é contraindicado em crianças e gestantes, daí indicar-se a associação da quinina com clindamicina nestes pacientes.

Em situações da falta da doxiciclina, esta pode ser substituída por tetraciclina (2 g/dia) e, na ausência de tetraciclina e clindamicina, pode ser tentado o uso da quinina junto com uma dose única de três comprimidos da associação sulfadoxina (1,5 g) + pirimetamina (75 mg), ou da quinina com a pirimetamina (50 mg/dia por três dias), ou com a sulfadiazina (500 mg, de 6/6 horas, durante seis dias), mantendo-se o mesmo esquema de dose e uso da quinina.

Deve ser enfatizado que, nos casos de malária grave, a terapêutica principal, quando possível, é com o emprego de derivados da artemisinina em associação com mefloquina. Discutiremos as doses dos diferentes derivados da artemisinina adiante

A quinina associada com clindamicina também é indicada nos casos de babesiose. No tratamento desta infecção, a quinina é usada na dose de 25 mg/kg/dia (em adultos, 500 mg, de 8/8 horas), por via oral ou IV, associada com a clindamicina na dose de 20 mg/kg/dia (em adultos, 600 mg, de 8/8 horas) por via oral ou IV, durante sete a 10 dias. Recentemente, a associação de azitromicina (500 mg inicialmente e depois 250 mg, em dose única diária) com

atovaquona (750 mg, de 12/12 h), durante sete dias, mostra-se igualmente efetiva na terapia da babesiose, com menores efeitos adversos.

Efeitos Adversos

A quinina tem sabor amargo e sua administração oral pode causar náuseas e vômitos, sobretudo em crianças. Sua utilização terapêutica pode acompanhar-se de efeitos adversos variados, o que é chamado cinchonismo. São resultantes de sua ação tóxica, geralmente de pequena intensidade. Mais frequentemente, provoca zumbidos, tonteiras, cefaleia e distúrbios visuais como fotofobia, diplopia, visão colorida, escotomas e redução do campo visual. Tais manifestações decorrem de sua ação tóxica na retina. Em doses elevadas ou em tratamentos prolongados, surgem manifestações de intoxicação mais graves, com vômitos intensos, diminuição da acuidade auditiva e visual, podendo chegar à surdez e cegueira. Outras queixas são a dor abdominal, sudorese, diarreia, febre, urticária, erupção eritematosa e hipertensão arterial. Mais raramente, podem ocorrer quadros decorrentes da intoxicação nervosa e hematológica, com excitação psicomotora, alucinações, quadros psicóticos, choque, falência cardiorrespiratória, coma, púrpura trombocitopênica, agranulocitose, hipoprotrombinemia e hemoglobinúria. Nas gestantes, em doses altas, a quinina pode provocar aborto e causar intoxicação fetal, com surdez, hipoplasia no nervo óptico, trombocitopenia e outras má-formações. No entanto, em doses terapêuticas, a quinina não oferece maior risco de ocorrerem alterações fetais ou estimulação uterina. O efeito adverso mais importante da quinina na gestante é a ocorrência de hipoglicemia induzida pela droga, que é mais frequente durante a gravidez. Por tal motivo, é de grande importância a avaliação regular da glicemia da paciente e a instituição de medidas terapêuticas, caso ocorra o evento. A quinina não deve ser associada à cloroquina, pois há evidências de antagonismo entre as duas drogas.

A quinina é um potente estimulador da secreção de insulina pancreática e provoca hipoglicemia com alguma frequência. Este paraefeito é particularmente frequente em gestantes e em pacientes que permanecem com malária grave por vários dias. A hipotensão postural observada em pacientes com malária é agravada pela quinina. Essa droga interage com a digoxina, aumentando a concentração sérica do digitálico.

A injeção intravenosa direta da quinina é causa de hipotensão arterial e arritmias, com risco de óbito. Por tal motivo, a administração da droga por via intravenosa deverá, sempre, ser realizada dissolvida em soluções de glicose ou cloreto de sódio, em gotejamento durante pelo menos duas horas.

Disponibilidade da Droga

No Brasil, a quinina consta da RENAME com o nome sulfato de quinino e é distribuída pela Fundação Nacional da Saúde, do Ministério da Saúde, responsável pelo controle da malária no país. É apresentada em comprimidos com 500 mg de sulfato de quinino e em ampolas com 300 mg de sulfato ou cloridrato ou bicloridrato de quinino. As ampolas do cloridrato ou do bicloridrato de quinina podem conter azul de metileno em associação. Não existem especialdiades farmacêuticas com quinina no Brasil, mas a droga pode ser formulada como sulfato, carbonato e etilcarbonato em drogarias especializadas, para uso oral.

DERIVADOS QUINOLEÍNICOS

Os derivados quinoleínicos compreendem um grupo de substâncias sintéticas, introduzidas em 1926, que têm em seu núcleo o anel quinoleínico (Fig. 26.1). As quinoleínas primitivas foram divididas em dois grupos: as 4-aminoquinoleínas e as 8-aminoquinoleínas, ambas com substâncias com atividade antimalárica. Posteriormente, foram sintetizadas outras quinoleínas com ação contra protozoários intestinais e helmintos, discutidas em outro local.

8-AMINOQUINOLEÍNAS

As 8-aminoquinoleínas têm atividade antimalárica, agindo principalmente sobre as formas exoeritrocíticas do *Plasmodium vivax* e *P. ovale* e sobre os gametócitos, especialmente

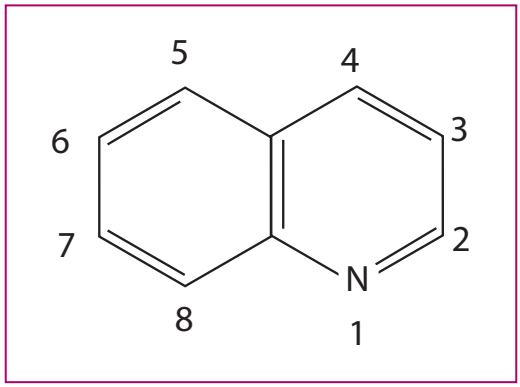

Fig. 26.1 Núcleo das quinoleínas.

do *P. falciparum*. Sua ação gametocida é exercida após metabolização no organismo, quando sofrem demetilação e oxidação do anel aromático. Têm fraca ação esquizonticida sanguínea. Essas drogas já foram ensaiadas no tratamento da doença de Chagas, mostrando ação supressiva sobre o *Trypanosoma cruzi* circulante, mas sem ter atividade nos parasitas intracelulares. A pamaquina ou plasmoquina foi a primeira destas drogas, descoberta em 1920 em decorrência de pesquisas destinadas à obtenção de antimaláricos de síntese. Em 1946, foi descoberta a primaquina e, em 1979, a tafenoquina.

As 8-aminoquinoleínas impedem a divisão nuclear porque inibem a ADN e a ARN-polimerases e, assim, bloqueiam a síntese de ADN e ARN dos plasmódios. Além disso, interferem na atividade de outras enzimas, alterando os processos oxidativos celulares. As drogas são tóxicas para o homem, provocando metemoglobinemia e hemólise. Este último efeito é o mais grave e ocorre, principalmente, em indivíduos com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase em suas hemácias.

As 8-aminoquinoleínas são empregadas, essencialmente, como medicamentos erradicantes na malária por *P. vivax* e *P. ovale*. Somente a primaquina é usada atualmente. A tafenoquina apresenta atividade similar à da primaquina, com a vantagem de ser menos tóxica e ter meia-vida mais prolongada. Esse medicamento vem sendo estudado no Brasil, mas ainda não é disponível para uso clínico.

Primaquina

A primaquina é considerada a 8-aminoquinoleína menos tóxica, e é a única disponível no Brasil. É absorvida rápida e completamente ao ser administrada por via oral. Não é organodepositária e sua meia-vida sérica é de cerca de quatro horas. Sofre intensa metabolização no organismo, praticamente não sendo mais detectada nos tecidos, 24 horas após a administração. A excreção dos metabólitos se faz por via renal e biliar, eliminando-se pela urina somente 5% a 10% da droga natural. Portanto, não é necessária a realização de ajustes na sua administração em pacientes com insuficiência renal. Entretanto, seu emprego em pacientes com insuficiência hepática é contraindicado.

A primaquina é empregada no tratamento erradicante da malária por *P. vivax* e *P. ovale*, por sua ação nas formas exoeritrocíticas (hipnozoítas no fígado), e como gametocida, para todas as espécies de plasmódios humanos, impedindo a transmissão para o mosquito anofelino. Para o tratamento erradicante, é empregada em adultos na dose de 30 mg da primaquina base diariamente, durante sete dias, ou 15 mg por dia, durante 14 dias. Em crianças, a dose diária é de 0,3 ou 0,5 mg/kg, por sete ou 15 dias, respectivamente. Este esquema terapêutico pode iniciar-se junto ao tratamento da crise com drogas esquizonticidas sanguíneas ou após o emprego destas últimas.

Nos casos de infecção pelo *P. falciparum*, uma única dose de 45 mg (0,75 mg/kg, em crianças) de primaquina ou a dose diária de 15 mg, durante três dias é suficiente para a eliminação dos gametócitos circulantes. Essa conduta está indicada em regiões onde exista a possibilidade da transmissão, isto é, presença de anofelinos.

Na dose recomendada, a ocorrência de efeitos adversos é pequena, podendo, alguns pacientes, queixarem-se de anorexia, estado nauseoso e dor abdominal de intensidade variável. Em doses elevadas ou em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G-6-PD), a droga pode provocar metemoglobinemia, com cianose, e hemólise grave. A metemoglobinemia desaparece 24 a 72 horas após a suspensão da primaquina, mas a hemólise pode persistir por cinco a sete dias. Outras

causas que contribuem para a ocorrência destes fenômenos tóxicos são as doenças hepáticas e renais, que podem alterar a metabolização e a excreção da primaquina, bem como o uso concomitante de sulfas e derivados antifólicos.

A primaquina não deve ser empregada durante a gestação, pois é desconhecido se o feto é deficiente em G-6-PD, o que pode ocorrer mesmo se a mãe tiver normalidade desta enzima. Não deve também ser administrada a crianças com menos de seis meses de idade, pelo risco de hemólise. Nas gestantes com malária causada pelo *P. vivax*, realiza-se o tratamento com cloroquina se ocorrerem recaídas, somente administrando-se a primaquina após o parto.

Tem sido recomendado que, em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (mais frequente em negros, judeus, gregos e iranianos), a primaquina seja utilizada na dose única semanal de 45 mg, repetida durante oito semanas. Tal esquema é tão eficaz quanto o de doses diárias da droga para a cura radical da malária pelo *P. vivax*, com menor risco de efeito hematológico. Nas pessoas negras, a deficiência da enzima é mais comum nas hemácias velhas, o que torna o processo hemolítico menos grave. Além dos efeitos hematológicos periféricos, a primaquina pode causar leucopenia, agranulocitose, arritmias cardíacas e hipertensão arterial.

Mais recentemente, a primaquina associada com a clindamicina é utilizada no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), em pacientes com aids que apresentam intolerância ou que não respondem à terapêutica convencional com o cotrimoxazol ou a pentamidina. Pode ser, também, indicada como terapia inicial em pacientes com quadros de pneumonia de pequena ou moderada gravidade (definidos como tendo a tensão de oxigênio no sangue arterial superior a 50 torr). O esquema de tratamento é referido no Capítulo 18, onde se discute a clindamicina, sendo referidos resultados favoráveis em cerca de 90% dos casos. Os efeitos colaterais mais frequentes são diarreia e erupção maculopapular, em geral de pequena intensidade.

No Brasil, a primaquina é distribuída pela Fundação Nacional de Saúde, órgão do Ministério da Saúde encarregado de combate às grandes endemias. A droga consta na RENAME e é formulada em comprimidos com o difosfato de primaquina, correspondendo a 5 mg e 15 mg de primaquina base.

4-AMINOQUINOLEÍNAS

Da pesquisa com derivados 4-aminoquinoleínicos resultou a descoberta da cloroquina e da amodiaquina, substâncias com ação esquizonticida sanguínea, atuando sobre as formas assexuadas dos plasmódios humanos localizadas nas hemácias. Atuam, ainda, sobre os gametócitos dos plasmódios *vivax*, *ovale*, *malariae,* mas não são gametocidas para o *P. falciparum*. Como outros derivados quinoleínicos, essas drogas inibem as enzimas (polimerases) envolvidas na síntese do ADN e ARN e outras enzimas celulares, interferindo nos processos oxidativos da glicose. As 4-aminoquinoleínas são absorvidas por vias oral e parenteral. São substâncias organodepositárias, concentrando-se no fígado, baço, leucócitos e hemácias. Sofrem metabolização hepática parcial, eliminando-se por via renal. A cloroquina e a amodiaquina são as mais utilizadas na prática clínica e disponíveis no Brasil.

Cloroquina

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A cloroquina é o principal antimalárico utilizado em nosso meio para o tratamento das crises febris determinadas pelos *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. O *P. falciparum*, habitualmente, é resistente a essa droga em várias partes da Terra, fato constatado também no Brasil e outros países sul-americanos da bacia amazônica. A cloroquina atua, ainda, sobre os trofozoítas da *Entamoeba histolytica*; no entanto, só é empregada na amebíase hepática, devido à sua baixa concentração na luz e nas paredes intestinais e à elevada concentração que atinge no fígado.

A cloroquina já foi empregada no tratamento da teníase e da babesiose e em infecções causadas por trematódeos dos gêneros *Clonorchis, Metagonimus*, *Opistorchis*, *Dicrocoelium*, *Paragonimus*, *Fasciola*, *Fasciolopsis* e *Echinostoma*, mas foi substituída, nessas indicações,

por drogas mais eficazes. Exerce atividade anti-inflamatória, em resultado de sua ação estabilizadora de membranas lisossomais; por isso, tem efeito benéfico no tratamento da osteoartrite erosiva, do lúpus eritematoso sistêmico e da artrite reumatoide.

Farmacocinética

A cloroquina é bem absorvida por via oral, exercendo sua ação antimalárica logo após a absorção e promovendo rápida queda da parasitemia quando o plasmódio é sensível a ela. Sua biodisponibilidade por via oral é de 70% a 75%. Após uma dose oral de 10 mg/kg, o nível plasmático máximo é atingido em duas horas. Por via IM ou IV, a concentração sanguínea assemelha-se à alcançada por via oral, porém o nível máximo é atingido em cinco a 20 minutos. Liga-se às proteínas plasmáticas em 55%. É organodepositária, concentrando-se nos tecidos, inclusive no sistema nervoso central, mas sua concentração no líquido cefalorraquidiano é baixa, de cerca de 3% da existente no sangue. No interior das hemácias, atinge concentração três vezes superior à do plasma. Também se concentra em leucócitos e em plaquetas. Sua meia-vida plasmática em níveis terapêuticos é de seis a 10 dias. Atravessa a barreira placentária e, em tratamentos prolongados, pode causar lesão no feto. Atinge pequena concentração no leite materno, exercendo ação profilática em crianças amamentadas ao seio. É liberada lentamente dos locais de deposição, sofrendo intensa metabolização hepática e originando metabólitos que guardam pequena atividade antimalárica. Sua eliminação se faz por via renal, em cerca de 50% como droga inalterada. Em pacientes com insuficiência renal, ocorre redução de sua eliminação, mas é irrelevante o acúmulo da droga não metabolizada, não havendo a necessidade de ajustes na sua administração nestes pacientes.

Indicações Clínicas e Doses

No tratamento da crise malárica causada pelo *P. vivax* e pelo *P. malariae*, a cloroquina é usada por via oral na dose inicial de 10 mg/kg em cloroquina base, seguindo-se uma dose de 5 mg/kg seis horas após, a qual é repetida 24 horas e 48 horas após a primeira tomada. Em adultos, emprega-se a dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg 6, 24 e 48 horas após. Para facilitar a administração, o Ministério da Saúde recomenda a dose inicial de 600 mg (quatro comprimidos), seguida de 450 mg (três comprimidos), em uma única tomada diária, no segundo e no terceiro dia (Tabela 26.1). Nos casos em que é necessária a administração parenteral (vômitos, coma, choque), a droga é aplicada por via IV, na dose inicial de 5 mg/kg diluídos em 500 ml de soro glicosado ou fisiológico, em administração gota a gota por quatro a seis horas. A cloroquina não deve ser injetada por via intravenosa de modo rápido, por causar hipotensão e ação inotrópica negativa, devido à elevada concentração sanguínea obtida. Logo que possível, continuar o tratamento por via oral. Caso seja necessária a

Tabela 26.1
Tratamento da Malária por *P. vivax* – Doses por Dia

	1º Dia	2º Dia	3º Dia	4º Dia	5º Dia	6º Dia	7º Dia
Cloroquina[1]	10 mg/kg (4 comp.)[3]	7,5 mg/kg (3 comp.)[3]	7,5 mg/kg (3 comp.)[3]	–	–	–	–
Primaquina[2]	0,5 mg/kg 1×/dia (2 comp.)3	0,5 mg/kg 1×/dia (2 comp.)	0,5 mg/kg 1×/dia (2 comp.)	0,5 mg/kg 1×/dia (2 comp.)	0,5 mg/kg 1×/dia (2 comp.)	0,5 mg/kg 1×/dia (2 comp.)	0,5 mg/kg 1×/dia (2 comp.)

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil, 2010.
[1]Apresentação da cloroquina: comprimidos de 150 mg.
[2]Apresentação da primaquina: comprimidos de 5 e 15 mg.
[3]Número de comprimidos recomendado para um adulto com peso médio de 60 kg.

manutenção da via parenteral, o esquema terapêutico deve prosseguir com a administração de 5 mg/kg a cada 6 horas, até a dose total de 25 mg/kg. A droga pode ser injetada por via IM ou subcutânea, em casos de vômitos intensos, preferindo-se, porém, o uso IV, quando necessária a administração parenteral.

Nas infecções pelo *Plasmodium vivax* e *P. ovale*, o tratamento com a cloroquina deve ser suplementado pelo emprego da primaquina, a fim de se erradicar as formas hepáticas de latência dos parasitas.

Na profilaxia da crise malárica, a cloroquina é empregada na dose única semanal de 600 mg, iniciada quando o indivíduo entrar na área malarígena, e mantida por mais quatro semanas, após o seu regresso. Entretanto, essa indicação profilática da droga vem sendo condenada pela possibilidade de seleção de plasmódios resistentes.

Na terapêutica da hepatite e do abscesso hepático amebiano, a cloroquina é utilizada na dose de 600 mg/dia da cloroquina base, durante dois dias, seguida de 300 mg/dia, durante duas ou três semanas. Atualmente, essa indicação da cloroquina foi superada pelo uso do metronidazol. Em relação à babesiose, a terapêutica com a cloroquina foi abandonada, visto que a droga não exerce ação contra as *Babesia*, atribuindo-se a melhora do quadro febril à sua ação anti-inflamatória e ao curso autolimitado dessa doença. Na babesiose em humanos, o tratamento de escolha é a associação da quinina com a clindamicina e, como opções, a pentamidina e a atovaquona. Nas infecções hepáticas causadas por vermes dos gêneros *Clonorchis* e *Opistorchis*, o fosfato de cloroquina, utilizado na dose de 250 mg, a cada oito horas, durante seis semanas, mostrou-se de eficácia moderada. Tem indicação nessas helmintíases como droga alternativa ao uso do praziquantel, que é, atualmente, o medicamento de escolha na terapêutica da clonorquíase e da opistorquíase. Também na fasciolíase e na paragonimíase, a droga já foi administrada em tratamentos prolongados, sendo substituída atualmente pelo praziquantel e o bitionol. A cloroquina ainda é empregada na terapêutica da infecção hepática pelo *Dicrocoelium dendriticum*.

Como anti-inflamatório, no tratamento do lúpus eritematoso crônico e da artrite reumatoide, o sulfato de cloroquina tem sido usado em doses variáveis de 100 mg, três vezes ao dia, no lúpus, a 250 mg uma vez ao dia ou 500 mg três vezes por semana, na artrite reumatoide.

Efeitos Adversos

Nas doses terapêuticas, a cloroquina apresenta boa tolerância e baixa toxicidade. Alguns pacientes se queixam de pirose, desconforto epigástrico, náuseas, vômitos, cefaleia e prurido. O prurido é, particularmente, frequente em indivíduos da raça negra e não diminui com o uso de anti-histamínicos, porém melhora e pode ser evitado pela injeção de complexo de vitamina B. A administração por via intravenosa pode causar arritmia cardíaca e hipotensão arterial, motivo pelo qual é recomendado seu emprego em gotejamento lento. O uso de altas doses provoca falência cardíaca, por diminuir a contratilidade e o ritmo cardíaco, e causa vasodilatação, choque e alterações neurológicas manifestadas por excitabilidade, tonteira, alterações visuais e convulsões. Em tratamento prolongado, a cloroquina pode causar retinopatia, por acumular-se em células ricas em melanina, levando à cegueira. São, também, descritas alterações vestibulares e acústicas, alopecia, erupções eritematosas e liqueniformes e neuromiopatias em pacientes em uso prolongado da droga para o tratamento da artrite reumatoide. Não há contraindicação do emprego da cloroquina no tratamento da malária em gestantes, desde que não se ultrapassem as doses e o tempo recomendados. Seu uso prolongado em gestantes pode causar lesões retinianas no feto. A droga deve ser evitada em indivíduos com psoríase, porfiria e retinopatias.

Disponibilidade da Droga

A cloroquina é apresentada para uso oral sob a forma de difosfato e sulfato em comprimidos contendo 150 mg de cloroquina base. Para uso parenteral, é apresentada em ampolas com 3 ml de cloridrato ou bicloridrato de cloroquina, contendo 50 mg de cloroquina base por 1 ml.

No Brasil, a cloroquina consta da RENAME com o nome Cloroquina, sob a forma de fosfato ou sulfato em comprimidos com 150 mg, e sob a forma de cloridrato, fostato ou sulfato em ampolas com 150 mg, e é distribuída pela Fundação Nacional de Saúde, MS. A cloroquina já foi disponível comercialmente no medicamento Aralen®, mas na atualidade deve ser formulada e adquirida em farmácias de manipulação em comprimidos com 250 mg de difosfato de cloroquina.

Amodiaquina

A amodiaquina apresenta as mesmas propriedades antimaláricas da cloroquina, da qual é um substituto tão eficiente como medicação supressiva na malária causada pelos *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. A droga foi usada, também, na amebíase hepática, com bons resultados. A farmacocinética da amodiaquina é semelhante à da cloroquina. A droga é, igualmente, absorvida rápida e completamente por via oral. É organodepositária e eliminana-se por via urinária de maneira lenta, sob a forma de metabólitos. Apresenta baixa toxicidade e boa tolerância em doses terapêuticas. Raramente, tem sido referida a ocorrência de agranulocitose e exacerbação de quadros de porfiria e psoríase com o seu uso. Sua administração prolongada provoca hiperpigmentação do leito das unhas, da pele e região palatina.

A dose total para o tratamento da crise malárica em adultos é de 1,5 g, iniciando-se com 600 mg (quatro comprimidos), no primeiro dia, seguindo-se 450 mg (três comprimidos), em uma única tomada diária, no segundo e terceiro dia. Para crianças, a dose inicial é de 10 mg/kg e as doses subsequentes, de 5 mg/kg. Para uso na profilaxia da crise malárica, a amodiaquina é prescrita na dose de 600 mg (10 mg/kg, em crianças), semanalmente, devendo o tratamento continuar por mais quatro semanas após a saída da área malarígena. Da mesma maneira que ocorreu com a cloroquina, atualmente, o *P. falciparum* apresenta resistência à amodiaquina, e a resistência é cruzada completa entre as duas drogas.

A amodiaquina foi conhecida pelo nome de marca Camoquin®, e já foi distribuída no Brasil pela Fundação Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, apresentada sob a forma de cloridrato, em comprimidos, contendo 150 mg da substância básica.

QUINOLEÍNO-METANÓIS

A ampla distribuição do *Plasmodium falciparum* resistente aos antimaláricos de síntese, agravada nos últimos tempos pela resistência também à quinina e à associação sulfa + pirimetamina, tornou necessário o descobrimento de novas drogas capazes de agir contra este parasita. Dentre as várias linhas de pesquisa, os arilaminoálcoois ou derivados do 4-quinoleíno-metanol ou 4-hidroximetilquinoleínas mostraram-se eficazes contra os plasmódios resistentes às 4-aminoquinoleínas. O grupo 4-quinoleíno-metanol é formado por substâncias análogas à quinina, destacando-se dentre elas a mefloquina, por sua atividade sobre os plasmódios, longa duração de ação e menores efeitos tóxicos.

Mefloquina

Caracteres Gerais. Mecanismo de Ação

A mefloquina foi sintetizada em 1971 e tem ação esquizonticida sanguínea contra todas as espécies de plasmódios humanos, comparável à da quinina. Provoca a regressão da febre na malária em cerca de 60 horas e o desaparecimento da parasitemia em três dias. Não tem ação sobre as formas sexuais (gametócitos) dos plasmódios. A droga é ativa contra o *P. vivax* e o *P. falciparum*, tanto os sensíveis como os resistentes às 4-aminoquinoleínas e à associação sulfadoxina + pirimetamina. Existe resistência cruzada entre a mefloquina e a halofantrina; em relação à quinina, pode ou não haver resistência cruzada. É pequena a ação da mefloquina contra *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* e *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis,* causadoras de leishmaniose tegumentar em nosso país.

O mecanismo de ação da mefloquina é semelhante ao da quinina, isto é, a droga inibe a síntese enzimática de ADN e ARN, ao formar complexos com o ADN do parasita. Esta ação produz alterações morfológicas na célula,

resultando em lesão da membrana celular do plasmódio e sua lise.

Farmacocinética e Metabolismo

A mefloquina é rapidamente absorvida por via oral, atingindo concentração máxima em duas a 12 horas. Liga-se às proteínas séricas em 98% e às membranas celulares, mantendo-se em circulação por tempo prolongado, variável de seis a 22 dias. Concentra-se nas hemácias. Não atravessa a barreira hematoencefálica. É eliminada pela bile e fezes, principalmente sob a forma de metabólitos inativos. Pequena quantidade é eliminada pela urina sem sofrer transformação. Em pacientes com insuficiência renal, não há a necessidade de ajustes na dose.

A rápida absorção e a vida média longa permitem o tratamento da malária com a mefloquina utilizada em dose única.

Indicações Clínicas e Doses

A mefloquina provou ser altamente eficaz no tratamento da malária pelo *P. falciparum*, inclusive a causada pelas estirpes resistentes, sobretudo quando associada com derivados da artemisinina. Altos índices de cura são obtidos com a dose única de 1 g, em adultos, e 15 a 20 mg/kg, em crianças, por via oral, de preferência junto com algum alimento. A administração fracionada em duas tomadas com intervalo de seis a oito horas melhora a tolerabilidade, reduz a incidência de vômitos e de diarreia nos pacientes. A ação da mefloquina é rápida, com regressão da parasitemia em três dias; porém, como a droga não tem ação gametocida, nem sobre as formas exoeritrocitárias, pode ser necessário complementar a terapêutica com o uso da primaquina.

Nos pacientes com malária grave causada pelo *P. falciparum* resistente à cloroquina e à sulfadoxina + pirimetamina, como é o caso do Brasil, a mefloquina é administrada em associação com o artesunato, por via oral, nos casos de malária *falciparum* não grave, de acordo com esquema apresentado na Tabela 26.4.

A mefloquina tem sido utilizada, também, na profilaxia da malária em áreas com elevado risco de transmissão do *P. falciparum* resistente. É recomendada na dose de 250 mg por via oral, em adultos, tomada uma vez por semana, devendo ser mantida por mais uma semana após a saída da área endêmica.

Efeitos Adversos

A tolerância à administração da mefloquina é boa, mas não é rara a ocorrência de vômitos, tonteira e diarreia, em geral pouco intensos e que, em geral, não prejudicam a continuidade do tratamento. Se o paciente vomitar após a tomada do medicamento, dever receber outra dose. Mais raramente, a mefloquina causa zumbidos, visão turva, hipotensão arterial, bradicardia, convulsões e quadros psicóticos e depressivos. O fármaco deve ser usado com cautela, preferindo-se sua administração em doses menores, em pacientes com epilepsia e com distúrbio na condução cardíaca. Não deve ser usado juntamente com quinolonas, devido ao risco de convulsões. A mefloquina tem ação depressora sobre a imunidade mediada por anticorpos, mas não sobre a imunidade celular. Esse medicamento já foi utilizado na terapêutica e na profilaxia da malária em gestantes e nutrizes apresentando excelente atividade antimalárica, não havendo associação entre o uso da droga e alterações para o concepto ou o lactente. No entanto, recente trabalho de Nosten e col. associou o uso da mefloquina durante a gestação e a ocorrência de maior natimortalidade. Entretanto, a Organização Mundial da Saúde não faz restrição ao uso da mefloquina durante a gestação, mas orienta que seu emprego no primeiro trimestre deve ser feito com cuidado e só é justificado em situações de malária grave causada pelo *P. falciparum* resistente à cloroquina.

Disponibilidade da Droga

No Brasil, a mefloquina consta da RENAME e é distribuída pela Fundação Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde. Está disponível em comprimidos com 250 mg de mefloquina base.

OUTRAS CLASSES DE ANTIMALÁRICOS

DERIVADOS E ANÁLOGOS DA ARTEMISININA

O chinghaosu (*qinghaosu*) é o extrato cristalino de uma erva chinesa denominada chinghao (*qinghao*), cujas propriedades antimaláricas foram redescobertas em 1971. A *qinghao*, cujo nome científico é *Artemisia annua*, é uma planta conhecida há mais de 2.000 anos e utilizada na medicina tradicional chinesa no tratamento das febres, em particular na malária. Estudos realizados por cientistas chineses, a partir de 1972, conduziram ao isolamento de seu princípio ativo, o qual foi denominado *qinghaosu* e depois artemisinina. Quimicamente, a artemisinina é uma sesquiterpeno-lactona, isto é, uma lactona heterocíclica, contendo três anéis sem nitrogênio e possuindo uma ponte interna de peróxido, essencial à atividade antimalárica da droga.

Devido à insolubilidade da artemisinina, impedindo sua administração por via parenteral, foram desenvolvidos derivados e análogos mais solúveis, encontrando-se em uso clínico, além da artemisinina, o artesunato, o artemeter, o arteeter e o arteflene. Este último é um análogo derivado de outra planta chinesa com propriedades antipalúdicas. Somente o artesunato e o artemeter são disponíveis no Brasil.

Artemisinina

A artemisinina é isolada somente da *Artemisia annua* e da *Artemisia opiacea*, principalmente da primeira, plantas existentes naturalmente no território chinês. Além da ação antimalárica, age sobre *Naegleria fowleri*, *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* e *Clonorchis sinensis*. Sua atividade sobre o *Toxoplasma gondii* é inconstante, e a droga e seus derivados não mostraram eficácia na toxoplasmose experimental. Sua ação mais notável se dá contra as formas circulantes (esquizontes) dos *Plasmodium falciparum* e *P. vivax*, rapidamente eliminando os parasitas da circulação, e com ação, inclusive, sobre os plasmódios resistentes à cloroquina e à quinina.

A ação antimalárica da artemisinina e seus derivados é exercida de modo mais rápido que a obtida com a quinina e a mefloquina. Esta característica da substância a torna de notável importância em pacientes com alta parasitemia pelo *P. falciparum*, pois a rápida destruição dos parasitas reduz o risco de malária cerebral e outras formas graves ou pode permitir a recuperação de pacientes com estas formas perniciosas da doença. O mecanismo de ação da artemisinina é exercido sobre as membranas celulares dos plasmódios, bem como sobre os ribossomos, mitocôndrias e retículo endoplásmico, afetando a permeabilidade destas membranas, a síntese proteica, a respiração e a integridade dos parasitas, que, rapidamente, em 30 a 60 minutos, sofrem degeneração. Assim, a artemisinina e seus derivados são as drogas de ação antimalárica mais rápida e, na China e em outros países da Ásia, substituíram a quinina para o tratamento da malária pelo *P. falciparum*. A ação das drogas não se dá sobre as formas exoeritrocitárias (hipnozóitas) do *P. vivax*, o que torna necessário o uso associado da primaquina para ser obtida a cura radical da infecção por esse plasmódio.

A artemisinina é insolúvel em água, e é utilizada sob a forma de comprimidos e supositórios. Esta forma farmacêutica é bastante prática em pacientes graves, tem atividade rápida e com perfeita tolerância, e constitui medicação de valor, particularmente, em crianças. Sob a forma de comprimidos, a droga é rapidamente absorvida por via oral, atingindo a concentração sanguínea máxima em uma hora e distribuindo-se com facilidade pelos líquidos e tecidos orgânicos, inclusive no cérebro. A artemisinina é rapidamente hidrolisada a diidroartemisinina, o metabólito que preserva a atividade antimalárica do produto natural. A meia-vida da artemisinina e de seu metabólito é curta, de duas a quatro horas, quando administrada por via oral, e de quatro horas, quando administrada como supositório.

A resistência dos plasmódios à artemisinina e seus análogos é rara nos países em que é pouco utilizada. Entretanto, há registros de ascensão da resistência, que pode chegar a 50%, em países asiáticos, devido ao uso extenso das drogas. Os plasmódios com resistência à artemisinina mostram-se, também, resistentes à quinina e à cloroquina.

Embora a ação da artemisinina seja rápida, com eliminação imediata dos esquizontes do *P. falciparum* do sangue periférico, tem sido observado, no Brasil e em outros países, que é frequente (acima de 50%) a recrudescência (recaída) do quadro febril após a suspensão da droga, quando administrada isoladamente e por tempo curto. Os trabalhos realizados demonstram a excelente ação e ausência de recrudescências com o uso associado da artemisinina ou seus derivados com a mefloquina ou a quinina ou a doxiciclina. Portanto, a rápida ação da artemisinina deve ser consolidada pelo emprego complementar com outras drogas ativas contra o plasmódio.

A artemisinina e seus derivados e análogos apresentam boa tolerância e baixa toxicidade para o homem. Poucos pacientes podem apresentar redução transitória no número de reticulócitos e febre passageira. Em animais, altas doses da artemisinina podem causar cárdio e neurotoxicidade e provocam toxicidade fetal, com reabsorção do feto, desconhecendo-se a importância destes fatos na espécie humana. Por precaução, essas drogas não devem ser administradas à gestante e à nutriz.

A principal e única indicação da artemisinina e seus derivados está no tratamento da malária pelo *Plasmodium falciparum*, em especial as formas graves e, sobretudo, nos países onde a resistência do plasmódio a outros antimaláricos é importante. Constitui o medicamento atualmente mais empregado para o tratamento da malária no sudeste asiático (Tailândia, Vietnã) e China. No Brasil, dois derivados da artemisinina, o artemeter e o artesunato, são recomendados pelo Ministério da Saúde, para o tratamento das formas graves da infecção pelo *P. falciparum*.

A artemisinina é utilizada por via oral na dose inicial de 1 g, seguida de 500 mg, de 12/12 horas, durante mais dois dias. Sob a forma de supositórios é aplicada na dose inicial de 600 mg, seguida de 600 mg, quatro horas após e, depois, 400 mg, de 12/12 horas, por mais dois dias, perfazendo a dose total de 2.800 mg, em três dias. A administração complementar da mefloquina, na dose de 15 a 20 mg/kg (1 g, em adultos, fracionada em duas tomadas com intervalo de seis horas), evita a ocorrência da recrudescência da malária. A artemisinina não está disponível no Brasil.

Artesunato, Artemeter

Devido à insolubilidade da artemisinina, impedindo sua administração por via parenteral, foram desenvolvidos derivados mais solúveis, encontrando-se, em uso clínico no Brasil, o artesunato e o artemeter.

O artesunato é o sal succinil sódico da artemisinina (hemissuccinato de artemisinina), solúvel em água, porém instável em solução, rapidamente sofrendo hidrólise para a diidroartemisinina, que é pouco solúvel. É dispensado sob a forma de ácido artesúnico, em pó, juntamente com uma ampola de bicarbonato de sódio, devendo a solução injetável ser preparada e imediatamente injetada por via intravenosa ou intramuscular. Poucos minutos após a injeção intravenosa, o artesunato é transformado no metabólito ativo, a diidroartemisinina, motivo pelo qual o artesunato é considerado uma pró-droga da diidroartemisinina. A meia-vida do artesunato (e do seu metabólito) quando administrado por via IV, é muito curta, de cerca de 48 minutos. A droga é, também, formulada para utilização por via oral e por via retal, apresentando rápida absorção. O artesunato é especialmente útil por via IV para os casos graves, sobretudo em pacientes em coma malárico, por ser o derivado de mais rápida ação terapêutica.

O artemeter é o derivado metil-éter da artemisinina, solúvel em lipídios, apresentado sob a forma oleosa para injeção intramuscular e em cápsulas para administração por via oral. A forma injetável da droga é bastante estável à temperatura ambiente por até quatro anos. Após a injeção IM do artemeter, sua concentração sanguínea máxima é atingida em cerca de seis horas, tendo a meia-vida sérica variável de quatro a 11 horas. Sua metabolização, por demetilação, é lenta, distribuindo-se amplamente pelos tecidos e exercendo a atividade antimalárica predominantemente sob a forma não metabolizada. A forma oral do artemeter vem sendo utilizada em associação com a lumefantrina, no tratamento da malária pelo *P. falciparum*, com notável eficácia. A associação é denominada coartemeter, tendo

recebido o nome de marca Coartem®, e, atualmente, é recomendada como medicamento de primeira escolha para o tratamento das formas não complicadas da malária pelo *Plasmodium falciparum* no Brasil e em outros países.

O artesunato é administrado por via IV, oral e em supositórios. Considerando que seu emprego é destacado para os casos graves da malária por *P. falciparum*, a droga é habitualmente administrada por via IV na dose inicial de 2,4 mg/kg, seguida da dose de 1,2 mg/kg de 12/12 horas, durante 7 dias. Cada dose deve ser diluída em 50 ml de solução glicosada a 5% ou 10% e infundida gota a gota durante cinco minutos. O tratamento com artesunato nos casos de malária *falciparum* grave deve ser complementado com o emprego de clindamicina (20 mg/kg/dia), ou doxiciclina (3,3 mg/kg/dia) ou mefloquina (15 a 20 mg/kg). No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a associação com clindamicina durante todo o tratamento, como apresentado na Tabela 26.6.

Por via oral, o artesunato é utilizado, na dose de 2,4 mg/kg, fracionada de 12/12 horas, no primeiro dia e, em seguida, na dose de 1,2 mg/kg/dia, durante cinco dias. A doxiciclina, a mefloquina ou a clindamicina são empregadas em associação durante cinco dias. O artesunato sob a forma de supositórios constitui-se numa alternativa para a terapêutica em crianças ou pacientes em coma malárico, indicando-se a dose de 200 mg/dia, em adultos. Em crianças, é indicado o supositório durante quatro ou cinco dias em dose única diária de 50 mg, para crianças de 1 e 2 anos; 50 mg, de 12/12 horas, entre 3 e 5 anos; e 50 mg, de 8/8 horas, entre 6 e 12 anos de idade. No Brasil, atualmente, o artesunato é disponibilizado pelo Ministério da Saúde em associação com a mefloquina em apresentação em um único comprimido para o tratamento da malária causada por *P. falciparum* não grave, conforme esquema apresentado na Tabela 26.4.

Estudos realizados em países da África e em países asiáticos utilizaram o artesunato por via oral associado com amodiaquina para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada. Os resultados foram similares aos obtidos com a associação do artemeter com a lumefantrina. A associação do artesunato com amodiaquina só está disponível em comprimidos, o que dificulta o seu emprego no tratamento de crianças. Essa associação não está disponível no Brasil.

No tratamento malária grave causada pelo *P. falciparum*, o artemeter é administrado por via IM na dose única de 3,2 mg/kg (160 mg em adultos) no primeiro dia, seguindo-se 1,6 mg/kg (80 mg em adultos), em dose única diária, durante mais quatro dias (cinco dias de tratamento). No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a associação do artemeter com clindamicina por via IV, como apresentado na Tabela 26.6. Por via oral, o artemeter é administrado em associação com a lumefantrina (coartemeter), tendo recebido o nome de marca Coartem®. Essa associação é indicada na malária causada por *P. falciparum* não grave, em esquema de tratamento apresentado na Tabela 26.3. Os comprimidos vêm com doses fixas de 20 mg de artemeter e 120 mg de lumefantrina e são embalados em cartelas com posologias adequadas ao peso e à idade do paciente. O Coartem® deve ser ingerido junto com alimentos, para melhor eficácia.

Em gestantes, os derivados da artemisinina podem ser empregados no segundo e terceiro trimestres, mas são contraindicados no primeiro trimestre. As drogas podem ser administradas em crianças. Tanto na gestante como em crianças é contraindicado o uso das tetraciclinas; dessa maneira, a terapia sequencial deve ser realizada com clindamicina ou mefloquina.

O artesunato é disponível em frasco-ampola com 60 mg, em supositórios com 50 mg e 200 mg, e comprimido com 50 mg. O artemeter é disponível em ampolas para uso IM com 80 mg. Como mencionado, o Ministério da Saúde do Brasil disponibiliza o artemeter, na dose 20 mg, associado com lumefantrina, na dose 120 mg, em um mesmo comprimido. Igualmente, é disponível a associação de artesunato e mefloquina em um só comprimido, com 25 mg de artesunato e 50 mg de mefloquina nos comprimidos infantis e 100 mg de artesunato de 200 mg de mefloquina nos comprimidos de adultos. As ampolas de artesunato contêm 60 mg e, as de artemeter, 80 mg.

As Tabelas 26.2 a 26.6 apresentam os esquemas de tratamento recomendados para a malária por *Plasmodium falciparum* no Brasil.

Tabela 26.2
Tratamento da Malária Não Complicada Causada pelo *P. falciparum*
Esquemas Gerais – Ver Doses nas Tabelas 26.3 e 26.4

	Drogas Antimaláricas	Via de Administração	Intervalo de Doses	Duração
Esquema de primeira escolha	Artemeter + Lumefantrina	Oral (associação em um comprimido)	12/12 h	3 dias
Esquema alternativo*	Artesunato + Mefloquina	Oral (associação em um comprimido)	24 h	3 dias
Esquema especial**	Quinina + Doxiciclina	Oral	12/12 h + 12/12 h	3 dias + 5 dias
Esquema de escolha em gestantes e lactentes***	Quinina + Clindamicina	Oral IV	12/12 h + 12/12 h	3 dias + 5 dias

Obs: * Disponível em algumas localidades.
** Caso o esquema de primeira escolha não seja disponível.
*** Gestantes no primeiro trimestre e crianças com menos de seis meses.

Tabela 26.3
Tratamento da Malária por *P. falciparum* Não Grave com a Combinação Artemeter-Lumefantrina – Doses

Idade/ Peso	Número de Comprimidos						
	1º Dia			2º Dia		3º Dia	
	Manhã		Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite
	Artemeter + Lumefantrina	Primaquina comp. 15 mg	Artemeter + Lumefantrina				
6 m-2 anos 5-14 kg	1	1/2	1	1	1	1	1
3-8 anos 15-24 kg	2	1	2	2	2	2	2
9-14 anos 25-34 kg	3	1 e 1/2	3	3	3	3	3
≥ 15 anos ≥ 35 kg	4	3	4	4	4	4	4

Comprimido: 20 mg de artemeter e 120 mg de lumefantrina; primaquina: comprimidos de 15 mg.
Cada tratamento vem em uma cartela individual, em quatro tipos de embalagem, de acordo com o peso ou idade das pessoas.
Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
Recomenda-se a ingestão dos comprimidos junto com alimentos.
Ver esquema de tratamento na gestante no primeiro mês e criança abaixo de 6 meses na Tabela 26.6.
Primaquina em uma única dose, no 1º dia, pela manhã.
Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária, 2010.

Tabela 26.4
Tratamento da Malária por *P. falciparum* Não Grave com a Combinação Artesunato-Mefloquina – Doses

Idade/ Peso	Número de Comprimidos por Dia						
	1º Dia			2º Dia		3º Dia	
	Artesunato + Mefloquina		Primaquina comp. 15 mg	Infantil	Adulto	Infantil	Adulto
	Infantil	Adulto					
6-11 meses 5-8 kg	1		1/2	1		1	
1-5 anos 9-17 kg	2		1	2		2	
6-11 anos 18-29 kg		1	1 e 1/2		1		1
≥ 12 anos ≥ 30 kg		2	3		2		2

Comprimido infantil: 25 mg de artesunato e 50 mg de mefloquina; adulto: 100 mg de artesunato e 200 mg de mefloquina; primaquina: comprimidos de 15 mg.
Cada tratamento vem em uma cartela individual, em quatro tipos de embalagem, de acordo com o peso ou idade das pessoas.
Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
Para crianças pequenas, esmagar o comprimido para facilitar a administração, podendo ingerir o comprimido com água ou leite.
Recomenda-se administrar o comprimido junto com alimentos.
Primaquina administrada somente no primeiro dia para ação gametocitocida.
A dose de primaquina é dispensável se o paciente não reside ou permanece em área de transmissão.
Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária, 2010.

Arteeter, Arteflene

O arteeter é o derivado etil-éter da artemisinina, formulado para uso IM, e com absorção mais rápida que o artemeter por ser mais solúvel. Sua meia-vida parece ser mais prolongada que a dos derivados anteriores. Esta droga foi lançada para uso em áreas onde há resistência do *P. falciparum* aos antimaláricos de síntese, mas a experiência clínica ainda é pequena. Os resultados são comparáveis aos obtidos com o emprego da quinina. É utilizada, por via intramuscular, em injeção diária da dose de 150 mg, em adultos, durante três dias consecutivos.

O arteflene é um derivado sintético de um peróxido cíclico natural denominado Yingzhaosu, obtido, inicialmente, de uma planta nativa da China, a *Artabotrys uncinatus*, e que havia mostrado ação antimalárica em modelos animais. Dentre os diversos derivados obtidos, o arteflene foi o que mostrou maior atividade antipalúdica, similar à da artemisinina, porém com maior estabilidade química do que esta droga. O arteflene é, portanto, um análogo da artemisinina, com melhor estabilidade, boa atividade antimalárica e sem apresentar atividade mutagênica. É absorvido por via oral, preferencialmente junto a alimentos, pois é maior a absorção. Seu nível sanguíneo máximo é atingido em cerca de 2,5 horas, e a meia-vida é de duas a quatro horas. A droga é intensamente metabolizada, mantendo o seu hidroxi-metabólito a atividade antimalárica.

DERIVADOS DE AMINOÁLCOOIS

Halofantrina

A halofantrina é uma substância sintética formada por um 9-fenantrenometanol,

Tabela 26.5
Esquema Recomendado para o Tratamento das Infecções por *Plasmodium falciparum* Não Grave com Quinina, Doxiciclina ou Clindamicina e Primaquina, Usado Excepcionalmente

Idade/ Peso	Número de Comprimidos por Medicamento por Dia			
	1º, 2º e 3º Dias		4º e 5º Dias	6º Dia
	Qunina	Doxiciclina	Doxiciclina	Primaquina
8-10 anos 22-29 kg	1 e 1/2	1	1	1
11-14 anos 30-49 kg	2 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2	2
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	2	2	3

Sulfato de quinina: comprimidos de 500 mg do sal; doxiciclina: comprimidos de 100 mg do sal; primaquina: comprmidos de 15 mg.
A dose diária de quinina e da doxiciclina deve ser dividida em duas tomadas de 12/12 horas.
Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
A dose de quinina é calculada em 30 mg/kg/dia e a de doxiciclina em 3,4 mg/kg/dia e a de primaquina em 0,75 mg/kg/dia.
Em gestantes e a crianças abaixo de 8 anos de idade substituir a doxiciclina por clindamicina, na dose de 20 mg/kg/dia, fracionada de 12/12 horas (adulto 600 mg de 12/12 h).
Este esquema de tratamento é usado excepcionalmente na ausência do esquema preferencial com artemeter (Tabela 26.3) ou artesunato (Tabela 26.4).
Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária, 2010.

Tabela 26.6
Tratamento da Malária Grave Causada pelo *P. falciparum* ou pelo *P. vivax*

	Droga e Via de Administração	Dose Diária e Intervalo de Doses	Duração
Esquema de primeira escolha em pacientes em choque ou hemorragias	Artesunato IV + Clindamicina IV[2]	2,4 mg/k/dia[1], 12/12 h 20 mg/kg/dia, 8/8 h	7 dias
Esquema de primeira escolha para pacientes com adequada perfusão capilar	Artemeter IM + Clindamicina IV[2]	3,2 mg/kg/dia[1], 12/12 h 20 mg/kg/dia, 8/8 h	5 dias 7 dias
Esquema de segunda escolha[3]	Quinina IV[4] + Clindamicina IV[2]	30 mg/kg/dia[5], (12/12 h) + 20 mg/kg/dia, 12/12 h	7 dias

Obs: [1]Dose de ataque, seguida por metade da dose a cada 12 horas.
[2]Clindamicina IV deve ser diluída em solução glicosada e administrada gota a gota em 1 hora.
[3]Esquema empregado em gestantes no primeiro trimestre, em crianças com menos de 6 meses ou se os derivados da artemisinina não são disponíveis.
[4]Quinina IV deve ser diluída em solução glicosada e administrada gota a gota durante 4 horas.
[5]Dose de ataque de quinina de 20 mg/kg, seguida das doses a cada 12 horas.
[6]Quando o paciente puder deglutir, administrar os medicamentos por via oral
[7]Ampolas de artesunato com 60 mg e as de artemeter com 80 mg.
Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária, 2010.

pertencente à classe dos aminoálcoois, descoberta durante a Segunda Guerra Mundial. Recebeu, inicialmente, a sigla WR 171669, e seu desenvolvimento permaneceu por 20 anos sem estudos, devido ao sucesso da cloroquina na terapia da malária. Com o surgimento e a disseminação da resistência do *P. falciparum* aos antimaláricos de síntese, ressurgiu o interesse pela halofantrina. Esta droga é relacionada, estruturalmente, com a mefloquina, e estudos recentes revelam frequente resistência cruzada entre estas drogas. Usada isoladamente, a resistência à halofantrina ocorre de modo rápido e é cruzada com a mefloquina, mas os plasmódios aumentam sua sensibilidade à cloroquina.

A halofantrina exerce ação esquizonticida sobre o *P. vivax* e *P. falciparum*, tanto sobre as formas sensíveis como as resistentes à cloroquina, à pirimetamina e ao quinino. A droga exerce sua ação por interferir no aproveitamento do ferro pelo plasmódio, bem como por alterar suas mitocôndrias. A atividade antimalárica atinge 70% a 95% dos casos, quando utilizada em multidose, provocando a remissão da febre em 24 a 60 horas e o desaparecimento das formas circulantes do parasita em 36 a 72 horas. Desta forma, a halofantrina tem ação esquizonticida rápida, de modo semelhante à cloroquina, ao quinino e à artemisinina.

A solubilidade da halofantrina em água é pequena, fazendo com que sua absorção por via oral seja lenta e o nível sérico seja atingido somente quatro a seis horas após a administração. Sua absorção é aumentada quando ingerida com alimentos gordurosos. Não existe, ainda, apresentação da halofantrina para uso parenteral. A droga é metabolizada, e o seu principal metabólito, a N-desbutil-halofantrina, é também ativo contra os plasmódios. A meia-vida sérica da halofantrina é de um a dois dias e a de seu metabólito de três a cinco dias.

Habitualmente, a halofantrina é bem tolerada, mesmo em doses repetidas. Poucos pacientes apresentam queixas de cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tonteira, prurido e erupção maculopapular. Mais recentemente, tem sido descrita toxicidade cardíaca em alguns pacientes, manifestada por retardo na condução atrioventricular e prolongamento na repolarização ventricular, observado ao eletrocardiograma pelo aumento do intervalo QT. Em geral, esta alteração não tem ocasionado prejuízo para os pacientes, mas pode causar taquiarritmia ventricular e morte em pacientes com distúrbios cardíacos prévios. A halofantrina não provoca teratogênese, mas pode determinar intoxicação do embrião, e por isso não é recomendada na gestante.

A halofantrina não é situada como droga importante nos programas de controle da malária, devido à sua biodisponibilidade incerta, resistência cruzada com a mefloquina, custo elevado e por sua cardiotoxicidade. Por sua limitação de ser administrado somente por via oral, o fármaco é recomendado para quadros clínicos de moderada gravidade. A halofantrina é administrada por via oral sob a forma de cloridrato, em cápsulas gelatinosas, na dose total de 1.500 mg (24 mg/kg, em crianças), fracionada em três tomadas com intervalo de seis horas. A repetição da mesma dose sete dias depois aumenta o índice de cura e diminui a possibilidade de recaída. Em regiões onde ocorre a multirresistência do *P. falciparum* e nos casos de recorrência, a repetição do tratamento durante três dias (dose total de 72 mg/kg) proporciona melhores resultados.

A halofantrina foi licenciada para produção pelo Laboratório SmithKline Beecham, e aprovada em mais de 50 países, geralmente sob o nome Halfan®, em comprimidos com 250 mg. Não está disponível no Brasil.

Lumefantrina (ou Benflumetol)

A lumefantrina ou benflumetol é um aminoálcool derivado do fluoreno, quimicamente similar à halofantrina e à mefloquina, sintetizada e utilizada na China, há vários anos, isoladamente ou associada com outros antimaláricos. Exerce atividade rápida e prolongada contra o *Plasmodium falciparum* sensível e o resistente à cloroquina. É absorvida por via oral, ocorrendo maior absorção quando administrada com alimentos. A biodisponibilidade da lumefantrina é altamente dependente da ingestão de alimentos. Sua meia-vida é de 8 horas e aumenta em pacientes com malária. É metabolizada e excretada pelo fígado para as fezes. Estudos iniciais rea-

lizados com a droga mostraram sua atividade antipalúdica, utilizada na dose de 2 g/dia, em tomadas fracionadas de 8/8 ou 12/12 horas, durante quatro dias.

Contudo, estudos posteriores revelaram melhor eficácia da lumefantrina associada com o artemeter, chamado coartemeter (CGP 56697). Essa associação é produzida pela Indústria Novartis com o nome de marca Coartem®, sendo capaz de provocar índice de cura superior a 95% na malária não complicada causada pelo *P. falciparum*. O esquema de tratamento é apresentado na Tabela 26.3. O Coartem® não deve ser dado a crianças com menos de 10 kg, nem a gestantes e nutrizes. A droga é bem tolerada, não ocasionando alterações cardíacas ou renais. Os efeitos adversos mais observados com a lumefantrina são náuseas, vômitos, tonteira, diarreia, cefaleia e, raramente, prurido. Uma desvantagem nos pacientes gravemente enfermos é sua menor absorção e, consequente, menor eficácia, devido à não ingestão de alimentos por via oral nestes enfermos. Também as crianças, com frequência, recusam o medicamento devido ao sabor amargo dos comprimidos macerados.

A associação artemeter com lumefantirna é considerada pelo Ministério da Saúde do Brasil uma das drogas de escolha para a terapia da malária não complicada causada pelo *P. faciparum*. Só é disponível em comprimidos com 20 mg de artemeter e 120 mg de lumefantrina, havendo a expectativa de ser produzida uma apresentação pediátrica com melhor sabor.

OUTROS MEDICAMENTOS RECENTES

Varias combinações de drogas antimaláricas estão em consideração ou experimentação laboratorial, seguindo o modelo já adotado de utilizar dois esquizonticidas que atuem de maneira sinérgica. São exemplos amodiaquina e artesunato, sulfadoxina + pirimetamina e artesunato e outras. Uma associação que vem demonstrando eficácia no tratamento da malária por *P. falciparum* não responsiva à mefloquina e quinina é a atovaquona com proguanil.

Associação de Atovaquona e Proguanil

A atovaquona foi desenvolvida como droga antimalárica, mas tornou-se um medicamento de importância no tratamento e profilaxia de infecções oportunistas em pacientes infectados pelo HIV, especialmente a pneumocistose e a toxoplasmose. As características desta substância foram discutidas no Capítulo 25, que trata das drogas antiprotozoários. A atovaquona é um antimalárico de pequena eficácia, pois a recrudescência da malária ocorre em cerca de um terço dos enfermos medicados isoladamente com a droga.

O proguanil é uma antiga droga com ação contra os plasmódios humanos, que exerce ação esquizonticida sanguínea muito lenta, demorando cerca de quatro dias para a obtenção de sua ação supressiva ao ser administrada por via oral. Além disso, tem sido cada vez mais frequente a descrição de amostras de *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes à sua ação. Registros atuais revelam que a monoterapia com o proguanil resulta em falha terapêutica em até 90% dos casos. Por esses motivos, não é mais utilizada isoladamente na terapêutica da crise malárica, apesar de ser uma droga bem tolerada.

Na atualidade, o proguanil vem sendo prescrito, em associação com a atovaquona, no tratamento e na profilaxia da malária em países da África e do sudeste asiático, nos casos de falha terapêutica de esquemas contendo a quinina e a mefloquina. A combinação de doses fixas de 250 mg de atovaquona com 100 mg de proguanil, denominada Malarone®, exerce um efeito sinérgico, evitando a recrudescência habitualmente observada quando se utiliza a atovaquona isoladamente. O Malarone® é utilizado na terapêutica da malária causada pelo *P. falciparum* na dose, em adultos, de quatro comprimidos tomados em dose única diária durante três dias, apresentando índice de cura de 87% a 98%. Os efeitos adversos mais frequentes com esta associação são as náuseas (33% dos pacientes) e vômitos (cerca de 30% dos pacientes), cefaleia, dor abdominal e diarreia, mas já foram descritos quadros de cardiotoxicidade e hepatite. O Malarone® é, também, empregado na profilaxia da malária, mostrando eficácia com a administração de

um comprimido diariamente, enquanto o paciente permanecer na área endêmica, mantido por mais uma semana após a saída da região. Este antimalárico não está disponível no Brasil, até janeiro de 2009.

BIBLIOGRAFIA

Geral

1. Boulos M. Tratamento da malária. In: Focaccia R. Tratado de Infectologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1623-27.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Terapêutica da Malária. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, 2001. 104 p.
3. Dietrich M, Kern P. Malaria. Antibiot Chemother (Basel) 1981;30:224-56.
4. Hunsicker LG. The pharmacology of the antimalarials. Arch Intern Med 1969;123:645-49.
5. Korolkovas A. Mecanismo de ação dos antimaláricos. Rev Bras Clin Terap 1975;4:183-86.
6. Krogstad DJ et al. Antimalarial agents: specific treatment regimens. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:957-61.
7. Mutis MCS et al. Malária. In: Coura JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005. p. 833.
8. Nogueira A Jr. Antimaláricos – estado atual do seu emprego. Ars Cvrandi 1969;(1):36-44.
9. OMS. Tratamento da malária não complicada e uso de medicamentos antimaláricos para a proteção de viajantes. OMS, Genebra 1995.
10. OMS/OPAS. Orientação sobre a quimioterapia da malária humana. Publicacão Científica nº 273, 1979.
11. Powell RD. The chemotherapy of malaria. Clin Phamol Ther 1966;7:48-76.
12. Ridley RG, Hudson AT. Chemotherapy of malaria. Curr Opin Infect Dis 1998;11:691-705.
13. Schesinger PH et al. Antimalarial agents: mechanism of action. Antimicrob Agents Chemother 1988;32: 793-98.
14. Tauil PL, Fontes CJ. Malária. In: Cimerman S, Cimerman B. Condutas em Infectologia. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 323.
15. WHO – Division of Control of Tropical Diseases. Severe and complicated malaria Trans R Soc Trop Med Hyg 1990;84(Suppl 2):1-65.
16. WHO. Severe falciparum malaria. Trans R S Trop Med Hyg 2000;94(Suppl 1):1-90.
17. WHO. Antimalarial drugs. Disponível em: http://www.who.int/malaria/cmc_upload/0/000/014/923/am_toc.htm. Acessado em 20 de janeiro de 2006.

Quinina

1. Alecrim WD et al. Tratamento da malária (P. falciparum) com clindamicina. II — Esquema posológico de cinco dias. Rev Inst Med Trop São Paulo 1982;24(Supl 6):40-43.
2. Bonington A et al. Fatal quinine cardiotoxicity in the treatment of falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996;90:305-07.
3. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev 1999;12:564-82.
4. Hall AP. The treatment of severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1977;71:367-78.
5. Dondorp A et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomized trial. Lancet 2005;366:717-25.
6. Goldenberger AM, Wexler LF. Quinine overdose: review of toxicity and treatment. Clin Cardiol 1988;11:716-18.
7. Kremsner PG et al. Clindamycin in combination with chloroquine or quinine is an effective therapy for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children from Gabon. J Infect Dis 1994;169:467-70.
8. Newton P et al. Pharmacokinetics of quinine and 3-hydroxyquinine in severe falciparum malaria with acute renal failure. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999;93: 69-72.
9. Pukrittayakamee S et al. Therapeutic responses to quinine and clindamycin in multidrug-resistant falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;44: 2395-98.
10. Ramharter M et al. Artesunate-clindamycin versus quinine-clindamycin in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2005;40:1777-84.
11. Schaio MG,Yang KD. Response of babesiosis to a combined regimen of quinine and azitrhomycin. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91:214-15.
12. White NJ et al. Quinidine in falciparum malaria. Lancet 1981;2:1069-71.

4-aminoquinoleínas e 8-aminoquinoleínas

1. Alecrim MGC et al. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in brazilian amazon region. Rev Soc Bras Med Trop 1999;32:67-68.
2. Baird JK et al. Primaquine for prevention of malaria fin travelers. Clin Infect Dis 2003;37:1659-67.
3. Baird JK. Hoffman SL. Primaquine for therapy of malaria. Clin Infect Dis 2004;1336-45.
4. Butler I. Retinopathy following the use of chloroquine and allied substances. Ophtalmologica 1965;149:204-08.
5. Coatney GR. Pitfals in a discovery: the chronicle of chloroquine. Am J Trop Med Hyg 1963;12:121-28.
6. Conan NJ. The treatment of hepatic amebiasis with chloroquine. Am J Med 1949;6:309-20.
7. Kennedy CB et al. Chloroquine – therapeutic indications and side effects. South Med J 1963;56:760-64.
8. Kitchener S et al. Adequate primaquine for for vivax malaria. J Travel Med 2005;12:133-35.
9. Lewis HJ. Chloroquine sulphate in treatment of chronic discoid lupus erythematosus. B Med J 1955;1: 329-30.
10. Lopes PFA et al. Resistência do *P. falciparum* às 4-aminoquinoleínas – estudo de 3 raças provenientes do Estado de Goiás. Rev Soc Bras Med Trop 1969;3:73-86.

11. Mesbrick SR, Alker AP. Amodiaquine and combination chemotherapy of malaria. Am J Trop Med Hyg 2005;73:821-23.
12. Olliaro P et al. Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. Lancet 1996;348:1196-201.
13. Toma E et al. Clindamycin/primaquine versus trimethoprim-sulfamethoxazole as primary therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. Clin Infect Dis 1993;17:178-84.

Quinoleíno-metanóis. Mefloquina

1. Croft AM et al. Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91:199-203
2. Gotsman I et al. Mefloquine-induced acute hepatitis. Pharmacotherapy 2000;20:1517-19.
3. Harinasuta T et al. Quinine resistant falciparum malaria treated with mefloquine. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990;21:552-57.
4. Karbwang J et al. Comparison of oral artemether and mefloquine in acute uncomplicated falciparum malaria. Lancet 1992;349:1245-48.
5. Laguna-Torres VA et al. Mefloquina no tratamento da leishmaniose cutânea em um área endêmica de Leishmania (Viannia) braziliensis. Rev Soc Bras Med Trop 1999;32:529-32.
6. Lobel HO et al. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. Lancet 1993;341:848-51.
7. Nosten F et al. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. Clin Infect Dis 1999;28:808-15.
8. Palmer KY et al. Mefloquine: a review. Drugs 1993; 45:430-75.
9. Pous E et al. Mefloquine-induced grand mal seizure during malaria chemoprophylaxis in a non-epileptic subject. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995;89:434.
10. Price RN et al. Artesunate/mefloquine treatment of muldi-drug resistant falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91:574-77.
11. White NJ. Mefloquine in the prophylaxis and treatment of falaciparum malaria. Br Med J 1994;308:286-87.

Artemisinina e Derivados e Análogos

1. Asthana OP et al. Post-marketing surveillance of arteether in malaria. J Assoc Physicians India 2002;50:539-45.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Malária. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=27455. Acessado em 13 de dezembro 2008.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Malária. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=27455. Acessado em 13 de dezembro 2008.
4. Chawira AN et al. The effect of combinations of qinghaosu (artemisinin) with standard antimalarial drugs in the suppressive treatment of malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987;81:554-58.
5. Dondorp A et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet 2005;717-25.
6. Falade CO et al. High efficacy of two artemisinin-based combinations (artemether-lumefantrine and artesunate plus amodiaquine) for acute uncomplicated malaria in Ibadan, Nigeria. Trop Med Internat Health 2008;13(5):635-48.
7. Hien TT. An overview of the clinical use of artemisinin and its derivatives in the treatment of falciparum malaria in Viet Nam. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88 (Suppl 1):7-8.
8. Hien TT, White NJ. Qinghaosu. Lancet 1993;341:603-08.
9. Jiang JB et al. Antimalarial activity of mefloquine and qinghaosu. Lancet 1969;2:285-88.
10. Li G et al. Clinical trials of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria in China. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88(Suppl 1):5-6.
11. Looareesuwan S. Overview of clinical studies on artemisinin derivatives in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88(Suppl 1):9-11.
12. Mandall PK et al. Efficacy of arteether in chloroquine resistant falciparum malaria in eastern India. Indian J Med Res 2004;119:28-32.
13. Myint PT, Shwe T. A controlled clinical trial of artemether (qinghaosu derivative) versus quinine in complicated and severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987;81:559-61.
14. Myint PT et al. Clinical study of the treatment of cerebral malaria with artemether (qinghaosu derivative). Trans R Soc Trop Med Hyg 1989;83:72.
15. Pengsaa K et al. Life-saving rectal artesunate for complicated malaria in children. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2005;36:597-601.
16. Ramharter M et al. Artesunate-clindamycin versus quinine-clindamycin in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2005;40:1777-84.
17. Shwe T et al. The effect of mefloquine-artemether compared with quinine on patients with complicated falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988;82:665-66.
18. Shwe T et al. Clinical studies on treatment of cerebral malaria with artemether and mefloquine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989;83:489.
19. Taylor TE et al. Rapid coma resolution with artemether in Malawian children with cerebral malaria. Lancet 1993;341:661-62.
20. White N. Artemisinin: current status. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88(Suppl 1):3-4.
21. White NJ. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemisinin and derivatives. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88(Suppl 1):41-43.
22. World Health Organization. Antimalarial Drug Combination Therapy: Report of a WHO Technical Consultation. (WHO/CDS/RBM/2001/35), 2001, WHO, Geneva.

Halofantrina

1. Cosgriff TM et al. Evaluation of the antimalarial activity of the phenanthrene-methanol halofantrine (WR 171669). Am J Trop Med Hyg 1982;31:1075-79.

2. Couland JP et al. Treatment of imported cases of falciparum malaria in France with halofantrine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1986;80:615-16.
3. Jagota SC. Halofantrine in the treatment of acute malaria: a multi-centre study in 268 patients. Curr Med Res Opin 1993;13:140-44.
4. Krudsood S et al. Clinical trial of halofantrine with modified doses for treatment of malaria in the hospital for tropical diseases. Southeast Asian J Trop Med Publ Health 2001;32:255-61.
5. Nosten F et al. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. Lancet 1993;341:1054-56.
6. Ter Kuile RO et al. Halofantrine versus mefloquine treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. Lancet 1993;341:1044-49.

Lumefantrina. Artemeter/Lumefantrina

1. Bakshi R et al. An integrated assessment of the clinical safety or artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94:419-24.
2. Basco LK et al. In vitro activity of lumefantrine (benflumetol) against clinical isolates of *Plasmodium falciparum* in Yaoundé, Cameroon. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2347-51.
3. Boulos M. Tratamento da malaria. In:Focaccia R. Tratado de Infectologia. 3ª ed., São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1623-27.
4. Bindschedler M et al. Cardiac effects of co-artemether (arthemether/lumefantrine) and mefloquine given alone or in combination to healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:375-81.
5. Ezzet F et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumefantrine (benflumetol) in acute falciparum malaria. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:697-704.
6. Falade C et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. Trans R S Trop Med Hyg 2005;99:459-67.
7. Hastings I.M., Ward AS. Coartem (artemether-lumefantrine) in Africa; the beginning of end? J Infect Dis 2005;192:1303-04.
8. Looareesuwan S et al. A randomized, double-blind, comparative trial of a new oral combination of artemether and benflumetol (CGP 56697) with mefloquine in the treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Thailand. Amer J Trop Med Hyg 1999;60:238-43.
9. Omari AA et al. Artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria: a systematic review. Trop Med Int Health. 2004;9:192-99.
10. Piola P et al. Supervised versus unsupervised intake of six-dose artemether-lumefantrine for treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mbarara, Uganda: a randomised trial. Lancet 2005;365:1467-73.
11. Van Vugt M et al. Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94:545-48.

Atovaquona/Procguanil

1. Giao PT et al. Atovaquone-proguanil for recrudescent Plasmodium falciparum in Vietnam. Ann Trop Med Parasitol 2003;97:575-80.
2. Grieshaber M et al. Acute hepatitis and atovaquone/proguanil. J Travel Med 2005t;12:289-90.
3. Gupta RK et al. Short report: no evidence of cardiotoxicity of atovaquone-proguanil alone or in combination with artesunate. Am J Trop Med Hyg 2005;73: 267-78.
4. Marra F et al. Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. Ann Pharmacother 2003; 37:1266-75.
5. Patel SN, Kain KC. Atovaquone/proguanil for the prophylaxis and treatment of malaria. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:849-61.
6. Petersen E. The safety of atovaquone/proguanil in long-term malaria prophylaxis of nonimmune adults. J Travel Med 2003;10 (Suppl 1):S13-15.
7. Povinelli L et al. *Plasmodium vivax* malaria in spite of atovaquone/proguanil (malarone) prophylaxis. J Travel Med 2003;10:353-55.
8. Shanks GD et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for *Plasmodium falciparum* malaria. Clin Infect Dis 1998;27:494-99.
9. Srivastava IK, Vaidya AB. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. Antimicrob Agents Chemother 1999;43: 1334-39.

Drogas Anti-helmínticas

CAPÍTULO 27

Desde tempos ancestrais, a terapêutica das helmintíases é realizada com produtos de origem natural e popular, muitas vezes acompanhada de resultados satisfatórios. Assim, eram empregadas determinadas plantas medicinais contendo princípios ativos, cuja utilização empírica, sob a forma de macerados, infusões e extratos, estende-se até os dias de hoje. Citam-se como exemplos, a raiz e o caule da romãzeira, as folhas da erva de Santa Maria (*Chenopodium* sp), a semente de abóbora, o extrato de feto macho, o látex da figueira brava (ficina) e outros.

A maioria dos produtos obtidos das plantas citadas exerce efeito tóxico para o homem, e seu emprego inadequado produz reações adversas, por vezes graves, como, por exemplo, a depressão respiratória causada por peletierina (alcaloide presente na romãzeira), quenopódio (presente na erva de Santa Maria) e a filicina (presente no feto macho). Por outro lado, o resultado terapêutico de seu emprego nem sempre era obtido ou era somente parcial, tornando necessária a descoberta de novos anti-helmínticos.

Atualmente, as helmintíases são tratadas adequadamente com substâncias sintéticas que serão discutidas neste capítulo, apresentadas de acordo com sua classe química: derivados da piperazina, derivados do imidazol, derivados das quinoleínas e outros. A nitazoxanida, um quimioterápico de recente lançamento no Brasil, com ação antiparasitária, antibacteriana e antiviral, e que exerce atividade terapêutica em várias helmintíases, será discutida no Capítulo 30.

DERIVADOS DA PIPERAZINA

A piperazina, ou dietilenodiamina, é uma substância conhecida desde o início do século XX, recomendada no tratamento da gota, devido à sua propriedade de ser solvente para o ácido úrico. Seu emprego com esta finalidade foi abandonado ao verificar-se sua ineficácia como droga uricosúrica. Entretanto, pacientes gotosos infectados por oxiúros curavam-se da verminose após o uso da piperazina, o que determinou o seu emprego nesta situação clínica e na ascaridíase.

Alguns derivados da piperazina foram sintetizados, na busca por novos produtos antiparasitários, mas, na prática médica, utilizam-se principalmente a própria piperazina e a dietilcarbamazina.

Piperazina

A piperazina é um quimioterápico usado durante longo tempo no tratamento da ascaridíase e oxiuríase como a droga mais eficiente e menos tóxica. O índice de cura alcançado com seu emprego nestas verminoses variava entre 70% e 100%, e a droga tinha a especial vantagem de seu baixo custo, facilitando o tratamento daquelas verminoses nas populações carentes. Posteriormente, a introdução de novos anti-helmínticos com igual ou maior eficácia e em esquemas posológicos mais simples diminuiu o interesse pela piperazina. Associado a isto, foi observado, mais recentemente, um decréscimo na eficácia desta droga na ascaridíase. Entretanto, a piperazina continua a ser uma droga anti-helmíntica de

valor, especialmente na ascaridíase, onde é o medicamento de escolha no tratamento clínico dos quadros de oclusão e suboclusão intestinal pelo verme.

A piperazina provoca paralisia flácida dos helmintos sensíveis à sua ação, os quais são eliminados pelo movimento peristáltico do intestino. Seu mecanismo de ação é o de bloquear a junção mioneural do verme, fenômeno provavelmente resultante de alterações na permeabilidade da membrana celular, com consequente modificação na polarização e potencial das células musculares. A droga é bem absorvida por via oral, sofrendo metabolização parcial no organismo e sendo eliminada por via renal, em parte sob forma ativa e parte como produtos degradados. Sua toxicidade é baixa e é boa sua tolerância. Poucos pacientes referem queixas de náuseas e dor abdominal. Efeito neurotóxico transitório, com ataxia, cefaleia, tonteira, distúrbios visuais, confusão mental e hipotonia muscular, é raro, estando mais relacionado ao uso de doses excessivas ou em pacientes com alterações em sua função renal. Pacientes epilépticos parecem apresentar maior sensibilidade ao efeito neurotóxico da piperazina. A droga tem sido usada em gestantes, não se registrando efeitos maléficos para o feto.

A piperazina é administrada por via oral sob a forma de vários sais (citrato, adipato, hexaidrato, fosfato), todos apresentando propriedades anti-helmínticas semelhantes. Existem vários esquemas terapêuticos. Na enterobíase, é empregada na dose única diária de 65 mg/kg (4 g, em adulto) repetida durante sete a 10 dias seguidos, mas seu uso nesta verminose está ultrapassado por drogas de esquema terapêutico mais simples (pirvínio, pirantel, mebendazol). Na ascaridíase, a dose é de 75 a 100 mg/kg/dia, com o máximo de 4 g, repetida por dois a quatro dias em uma tomada diária. O índice de cura com o emprego da dose única de 100 mg/kg é muito baixo (35% a 40%), aumentando com a repetição diária da droga. Por isso, também na ascaridíase, a piperazina foi substituída por drogas anti-helmínticas mais modernas, como o levamisol, o mebendazol e o albendazol.

Contudo, nos casos de oclusão ou suboclusão intestinal por áscaris, a piperazina é a droga de escolha, aplicada na dose de 100 mg/kg após medidas de dieta zero, hidratação parenteral, aspiração gástrica e administração de óleo mineral. Após a desobstrução, manter a piperazina por mais quatro dias, na dose diária de 50 a 100 mg/kg/dia. O mebendazol e o albendazol não são drogas adequadas para o tratamento da obstrução intestinal por áscaris. A piperazina já foi, também, utilizada no tratamento da larva *migrans* cutânea, estando hoje ultrapassada pelo uso do tiabendazol.

A piperazina consta da RENAME e está disponível em centros médicos de atenção à saúde em solução com 500 mg/5 ml.

Dietilcarbamazina

A dietilcarbamazina (DEC) é um derivado piperazínico introduzido em 1947, para o tratamento de infecções por filárias. É eficaz nas infecções causadas por *Wuchereria bancrofti*, *W.* (*Brugia*) *malayi*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus* e *Mansonella streptocerca*, bem como na larva *migrans* visceral e cutânea e contra o *Ascaris lumbricoides*. A droga tem ação sobre os vermes adultos *da W. bancrofti*, *W. malayi* e *Loa loa,* mas é pouco ativa contra as *O. volvulus* adultas. Age contra as microfilárias da *W. bancrofti*, *W. malayi, Loa loa* e *O. volvulus* em circulação nos tecidos e na corrente sanguínea, mas não nas larvas deste último verme localizadas em nódulos, nem nas microfilárias da *W. bancrofti* em hidroceles. Não tem ação contra a *Mansonella ozzardi* e é pouco ativa contra *M. perstans*, mas pode ser útil nas infecções por *Lagochilascaris minor*. Na infecção pela *O. volvulus*, além da DEC, outros medicamentos mostram ação microfilaricida, entretanto, a ivermectina é a droga recomendada na atualidade. Este antibiótico tem elevado índice de resolução clínica e excelente tolerância nas filarioses pela *O. volvulus*, *W. bancrofti* e *Loa loa*, revelando notável ação contra as microfilárias, com o emprego de dose única de 100 a 200 mcg/kg, por via oral (ver Capítulo 30).

A dietilcarbamazina não tem ação direta sobre as microfilárias e seu mecanismo de ação provável é o de atuar como opsonina, sensibilizando as larvas e facilitando sua fagocitose por macrófagos do sistema linforreticular. A droga é rapidamente absorvida por via oral, distribuindo-se pelos tecidos orgânicos,

mas concentrando-se pouco nas gorduras. Sofre metabolização, e é eliminada por via renal. Causa efeitos adversos frequentes, principalmente no início da terapêutica, queixando-se os pacientes de cefaleia, tonteiras, náuseas, mal-estar geral, mialgias, anorexia, dores articulares e vômitos. A destruição dos vermes, ao iniciar-se o tratamento, provoca reações de hipersensibilidade, que incluem febre, edemas, prurido, exantemas, adenomegalia e eosinofilia. Nos casos de oncocercose, há intensa reação edematosa e pruriginosa na pele, em nódulos e gânglios por três a sete dias, podendo ocorrer alterações respiratórias e colapso circulatório. Nos pacientes com infecção maciça por *Loa loa*, pode haver manifestações de encefalopatia. Nas infecções oculares por *O. volvulus* e *Loa loa*, as reações alérgicas no olho costumam agravar lesões já existentes, motivo pelo qual a terapêutica deve ser iniciada com doses baixas, associando-se o emprego de corticosteroides.

A DEC é recomendada como droga de escolha no tratamento das filarioses por *W. bancrofti, Brugia malayi*, *B. timori* e *M. streptocerca*, na dose de 6 mg/kg/dia, fracionada em três tomadas após as refeições. Na bacroftose, o tratamento é mantido por 12 dias e nas infecções por *Brugia*, durante três semanas. Este esquema terapêutico (21 dias) é, também, empregado na filariose por *M. streptocerca* e na larva *migrans* visceral. Nas infecções por *D. perstans*, a dose é dobrada e o tratamento repetido em várias séries. Nos pacientes com loíase e oncocercose, quando a ivermectina não é disponível, a DEC pode ser utilizada na dose de 6 mg/kg/dia, durante 21 dias, mas é necessária a repetição de duas ou três séries terapêuticas. Na oncocercose, faz-se o tratamento associado com drogas ativas contra os vermes adultos, como a suramina. Nessa filariose, se houver lesão ocular, o tratamento deve ser iniciado com doses menores, começando com 0,5 mg/kg, em uma única dose, no primeiro dia, duas doses no segundo, passando a 1 mg/kg duas ou três vezes no terceiro dia até atingir a dose habitual. Em qualquer filariose, sempre que houver reação de hipersensibilidade grave ao início da terapêutica, devem-se associar corticosteroides sistêmicos em dose alta (9 a 12 mg de dexametasona ao dia ou dose correspondente de outro corticoide).

Existem relatos de sucesso terapêutico com o emprego da DEC em casos de lagoquilascaríase humana, na dose de 100 mg três vezes ao dia por tempo prolongado de até 144 dias. A droga tem sido utilizada na quimioprofilaxia das filarioses, em regiões endêmicas, na dose de 4 a 6 mg/kg, dada uma vez por semana.

A dietilcarbamazina consta da RENAME e, no Brasil, é distribuída pela Funasa, do Ministério da Saúde, em comprimidos contendo 50 mg. Não está disponível em especialidades farmacêuticas.

DERIVADOS DO IMIDAZOL

BENZIMIDAZÓIS

Os benzimidazóis constituem um grupo de substâncias inicialmente estudadas visando à obtenção de drogas anti-helmínticas contra parasitas de animais. Em 1961, a descoberta do tiabendazol e a posterior demonstração de sua eficácia contra helmintos parasitas do homem atraiu o interesse para esse grupo de drogas, resultando na síntese de inúmeros derivados, todos apresentando a característica química do grupo, a presença de um anel benzeno ligado ao núcleo imidazol.

Tiabendazol

O tiabendazol foi comunicado em 1961 e sua descoberta veio preencher uma lacuna na quimioterapia das verminoses do homem, considerando que, até então, o tratamento da estrongiloidíase era dificultado pela toxicidade das drogas existentes e sua eficácia modesta.

O tiabendazol apresenta amplo espectro de ação contra os geo-helmintos que infectam o homem e os animais; contudo, sua eficácia clínica é inferior à de outros anti-helmínticos, apresentando seus maiores índices de cura na estrongiloidíase. Assim, na ascaridíase, o índice de cura situa-se em 50%; na ancilostomíase varia de 30% a 60%; na tricuríase, de 20% a 30%. Atualmente, a utilização terapêutica do tiabendazol é dirigida, principalmente, à estrongiloidíase, verminose na qual atinge o índice de cura de 90%. Entretanto, vem

sendo substituído pelo cambendazol e pela ivermectina, melhor tolerados e de mais fácil aplicação. É, também, indicado na terapêutica da tricostrongilíase, da capilaríase intestinal e hepática, da larva *migrans* cutânea e visceral, na angiostrongilíase e na infecção por *Anisakis*. Sua atividade terapêutica nas infecções por *Lagochilascaris minor* é pequena. A droga é ativa contra fungos, particularmente os do gênero *Tricophyton* e *Microsporum*, mas seu uso na terapêutica de micoses superficiais é pouco eficaz. Contudo, existem relatos de sucesso terapêutico do tiabendazol na cromomicose, empregado na dose diária de 3 g, fracionados em três tomadas ao dia, durante seis semanas, seguida da dose de 2 g/dia, durante oito meses. Além de sua ação antiparasitária, o tiabendazol tem ação anti-inflamatória e antipirética.

O tiabendazol age sobre geo-helmintos adultos e suas larvas; porém, não tem atividade, *in vivo*, contra as formas larvares do *Strongyloides stercoralis* e da *Trichinella spiralis*, bem como é inútil contra as filárias. Seu mecanismo de ação é pouco conhecido, sabendo-se que inibe sistemas enzimáticos dos helmintos. Mais recentemente, foi evidenciado que os benzimidazóis atuam no sistema de microtúbulos das células, ligando-se à ß-tubulina. Os microtúbulos são constituintes importantes do citoesqueleto e de estruturas de adesão e de movimento (flagelos) de parasitas. Sua alteração conduz à inibição e morte do parasita.

O tiabendazol é rapidamente absorvido por via oral, atingindo concentração sanguínea em uma hora. Sofre metabolização hepática e elimina-se principalmente por via urinária, em 24 horas. Provoca efeitos colaterais com certa frequência, tanto mais intensos quanto maiores as doses empregadas. As queixas mais frequentes são náuseas, vômitos, tonteira, cefaleia, sonolência, desconforto abdominal, mal-estar e anorexia. Menos comum é a ocorrência de prurido, hipotensão arterial, distúrbios visuais, xantopsia, zumbidos, confusão mental e alterações hepáticas e adenomegalia. Seu uso em pacientes com insuficiência hepática e insuficiência renal deve ser evitado. Estudos realizados em fêmeas prenhes de ratos, coelhos e bois não revelaram efeitos teratogênicos deste quimioterápico, não sendo conhecidas alterações desta natureza também em seres humanos.

Na terapêutica da estrongiloidíase, o tiabendazol é utilizado em três esquemas terapêuticos. No primeiro, a droga é usada na dose única de 50 mg/kg à noite, ao deitar, com dose máxima de 3 g, podendo ser repetida no 10º dia e 20º dia após a primeira dose. Este esquema é bastante eficaz, mas são mais intensos os efeitos colaterais. No segundo esquema, emprega-se a dose de 25 mg/kg/dia por dois a cinco dias, podendo ser repetida 10 dias após. Este esquema é mais bem tolerado, sendo igualmente eficaz, com índices de cura de 95%. O terceiro esquema terapêutico é reservado para os casos de autoendoinfecção ou no tratamento de pacientes imunodeficientes, com a utilização do tiabendazol na dose de 10 mg/kg/dia, durante 30 dias seguidos. Em qualquer esquema, recomenda-se a ingestão do medicamento após uma alimentação.

No tratamento da tricostrongilíase, o esquema de tratamento é similar ao da estrongiloidíase. Na triquinelose, é usada a dose de 25 mg/kg/dia, durante cinco a sete dias. Na capilaríase hepática e intestinal, o medicamento deve ser usado na dose de 25 a 50 mg/kg/dia, durante 30 dias. Na larva *migrans* cutânea de pequena extensão e gravidade, o tratamento pode ser realizado com a aplicação local de soluções e pomadas a 10% ou 15% do tiabendazol, quatro a seis vezes ao dia, durante cinco a 10 dias. Nos casos mais graves, faz-se o tratamento por via oral, na dose de 25 mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas ao dia, durante dois a cinco dias. Em relação à larva *migrans* visceral por larvas de toxocara, o tiabendazol pode ser tentado na dose de 50 mg/kg/dia, fracionados em duas tomadas ao dia, durante cinco dias, mas a eficácia terapêutica é controversa (a dietilcarbamazina parece apresentar melhores resultados). Nessa helmintíase, deve-se associar o uso de corticosteroides ao tratamento, se houver alterações oculares. Na angiostrongilíase abdominal, o tiabendazol vem sendo ensaiado na dose de 25 a 50 mg/kg/dia, durante 10 dias.

No Brasil, fazendo parte da RENAME, o tiabendazol está disponível em órgãos públicos de assistência à saúde, bem como em apresentação genérica (Tiabendazol[G]), na especialida-

de farmacêutica de referência Thiaben® (UCI Farma) e em vários medicamentos similares em comprimidos com 500 mg e suspensão oral com 250 mg/5 ml. Encontra-se, também, disponível na especialidade farmacêutica de referência Foldan® (UCI Farma), em pomadas e loções dermatológicas

Cambendazol

O cambendazol foi introduzido, em 1970, para o tratamento de helmintíases de animais e, a seguir, na terapêutica da estrongiloidíase humana, apresentando eficácia semelhante à do tiabendazol, em torno de 95%, com a vantagem de ser ativo em doses mais baixas e apresentar melhor tolerância. Na posologia recomendada, tem pequena eficácia em outras helmintíases, mas tem sido utilizada com bons resultados na infecção por *Lagochilascaris minor*.

O cambendazol é absorvido por via oral de maneira incompleta, eliminando-se por via renal, principalmente sob a forma de metabólitos. É utilizado na terapêutica da estrongiloidíase, na dose única de 5 mg/kg, tomada ao deitar. Em adultos, habitualmente, administram-se dois comprimidos de 180 mg. Nesta dose, sua tolerância é excelente, sendo rara a ocorrência de efeitos colaterais. Alguns pacientes queixam-se de náuseas, dor abdominal, sensação de gosto metálico e vômitos, em geral de pequena intensidade. Não há relatos de efeitos teratogênicos com o seu uso. Em pacientes com lagoquilascaríase, Fraiha e col. recomendam o cambendazol na dose de 20 mg/kg/dia, em duas tomadas diárias, durante cinco dias consecutivos, repetido em quatro séries com intervalo de 15 dias entre elas. Nos casos de localização no sistema nervoso central, a dose diária será de 30 mg/kg. Junto com a primeira série indicam o uso associado do levamisol, na dose única diária de 150 mg, em adultos (80 mg para crianças até sete anos de idade). A fim de evitar a recidiva e assegurar a cura parasitológica, é necessário manter o levamisol na dose de 150 mg em dose semanal por três a seis meses.

O cambendazol é apresentado em comprimidos com 180 mg e em suspensão com 6 mg/ml, na especialidade farmacêutica Cambem® (UCI-Farma).

Mebendazol

O mebendazol é um derivado introduzido em 1971 na terapêutica de helmintíases humanas, caracterizando-se por seu amplo espectro de ação antiparasitária. A droga apresenta ação polivalente contra diversas helmintíases humanas, registrando-se índices de cura em torno de 95% na ascaridíase e oxiuríase, 60% a 90% para a ancilostomíase, 60% a 70% para a tricuríase e 70% a 90% para as teníases (neste caso, em doses mais elevadas). O mebendazol, em doses usuais, não atua contra o *Strongyloides stercoralis*; entretanto, é bastante ativo contra *Giardia lamblia* e *Trichomonas vaginalis*. Isoladamente, tem atividade terapêutica pouco expressiva na oncocercose, mesmo quando administrado em doses altas; entretanto, em associação com o levamisol, promove a redução das microfilárias, mas de modo transitório. Esta associação de drogas é mais eficaz na filariose causada pela *Dipetalonema perstans*, promovendo a redução das microfilárias em tratamento por tempo mais curto que o mebendazol isoladamente.

O mebendazol tem sido utilizado no tratamento do cisto hidático, com resultados ainda controversos. Nesta doença, o melhor resultado terapêutico tem sido referido nas infecções pela larva do *Echinococcus granulosus* do que nas causadas pelo *E. multilocularis*, empregando-se o mebendazol em doses elevadas e por tempo prolongado. A droga não mostrou eficácia nos raros casos de esparganose em que foi usada e não tem atividade contra larvas de ancilostomídeos. Ao contrário, na capilaríase intestinal humana, causada pela *Capilaria philippinensis*, o mebendazol constitui a droga de escolha para o tratamento. Estudos mais recentes revelam que o mebendazol é bastante ativo contra *Giardia lamblia*, sendo utilizado no tratamento da giardíase, com bons resultados.

A ação do mebendazol sobre os helmintos intestinais é parasiticida. Seu mecanismo de ação é o de inibir a captação da glicose, provocando a depleção de glicogênio no parasita e diminuição na produção de ATP, essencial à sobrevida e reprodução do verme. Ademais, atua no sistema de microtúbulos de modo semelhante ao tiabendazol. A ação do mebendazol sobre as células do hospedei-

ro, interferindo no metabolismo da glicose e causando efeitos tóxicos, é pouco conhecida. De qualquer modo, tais efeitos não ocorrem, devido à absorção desprezível desse fármaco quando administrado por via oral. Entretanto, em alguns pacientes, nos quais o mebendazol foi utilizado em altas doses, proporcionando níveis sanguíneos mais elevados, foram observadas toxicidade hematológica (leucopenia) e hepática (elevação de transaminases), reversíveis com a retirada da droga. Nas doses habituais, tais paraefeitos não são encontrados; sua tolerância é excelente, raramente causando náuseas, desconforto abdominal e tonteiras. O mebendazol não deve ser empregado em doses altas na gestante, pois é embriotóxico e pode ser teratogênico. É desconhecida a segurança de doses baixas habituais em gestantes; por isso, recomenda-se evitar o seu uso durante a gravidez.

O mebendazol é administrado no tratamento da enterobíase, ancilostomíase, ascaridíase e tricuríase, na dose de 100 mg, duas vezes ao dia, durante três dias, tanto em crianças como em adultos. Recentemente, foi verificado que seu emprego na dose única de 600 mg oferece índices de cura na ascaridíase e tricuríase semelhantes aos alcançados com a dose em três dias, com a vantagem de simplificação do tratamento em uma única tomada, não sendo observados efeitos adversos mais frequentes. Na teníase, a dose preconizada é de 200 mg, duas vezes ao dia, durante quatro dias. Na giardíase, a droga é eficaz na dose de 200 mg, três vezes ao dia, durante um dia, mostrando resultados superiores, mesmo, ao metronidazol.

Na filariose por *D. perstans*, o mebendazol pode ser utilizado isoladamente na dose de 100 mg, duas vezes ao dia, durante 30 dias ou em associação, na mesma dose, com o levamisole, na dose de 50 mg ao dia, durante 10 a 14 dias. Na capilaríase intestinal, os melhores resultados são obtidos com a dose única diária de 400 mg, durante 20 dias.

Em relação à hidatidose, a terapia mais recomendada pelo Consenso da OMS é a técnica conhecida como PAIR que consiste em puncionar o cisto, aspirar, injetar substância escolicida (solução salina a 20%, ou álcool a 95%, ou Cetrimide®) e reaspirar após 10 minutos. Pode-se, também, injetar no cisto uma solução de mebendazol (300 mcg/ml) ou albendazol (120 mcg/ml). Em cistos grandes pode ser necessária a excisão cirúrgica. Após o PAIR ou a cirurgia indica-se o tratamento com mebendazol ou, preferencialmente, com albendazol. O mebendazol, mais freqüentemente é empregado na dose de 50 a 100 mg/kg/dia, fracionada em três tomadas diárias, mantida durante 12 a 48 semanas seguidas, ou aplicado em duas ou mais séries de 30 dias. Recomenda-se iniciar o tratamento com doses menores, de 600 mg ao dia, durante três ou quatro dias, aumentando-se, progressivamente, até atingir a dose de 40 mg/kg/dia. O tratamento clínico do cisto hidático com o mebendazol pode acompanhar-se de efeitos colaterais relacionados com a ação da droga sobre os cistos e a difusão do material antigênico pelos tecidos. Esses paraefeitos manifestam-se por febre, prurido, eosinofilia, pneumonite intersticial, artralgias, edemas, sendo mais comuns ao início da terapêutica.

No Brasil, o mebendazol faz parte da RENAME, e é disponível em instituições governamentais de atendimento à saúde. É comercializado em apresentação genérica (Mebendazol[G]) e na especialidade farmacêutica de referência Pantelmin® (Janssen Cilag), em cápsulas e comprimidos de 100 mg e em suspensão com 100 mg/5 ml. Está, também, disponível em vários medicamentos similares.

Albendazol

O albendazol foi introduzido em 1976 na terapêutica de helmintíases de animais e, em 1981, na terapêutica humana. Mostra-se eficaz em dose única contra áscaris, ancilostomídeos, tricocéfalos, oxiúros, embora o percentual de cura seja inferior ao obtido com o mebendazol, em esquemas de doses múltiplas. A droga também se revela eficaz na estrongiloidíase e na teníase e himenolepíase, em esquemas de doses mais elevadas e tratamento prolongado, com percentuais de cura inferiores aos obtidos, respectivamente, com o cambendazol e o praziquantel.

Além de sua atividade contra cestódeos (tênias) adultos, o albendazol possui atividade sobre as larvas cisticerco e sobre o cisto hidático quando administrado por tempo mais prolongado. Sua ação manifesta-se sobre vermes

adultos, larvas e ovos, exercendo ação parasiticida por bloquear a absorção da glicose pelos helmintos sensíveis, que ficam, assim, desprovidos da fonte de energia necessária à sua sobrevivência. O albendazol não exerce ação sobre os trematódeos parasitas do homem (esquistossomas, fascíola e outros); entretanto, age contra giárdias. Ademais, é ativo contra microsporídeos, em particular os do gênero *Encephalitozoon,* causadores de infecções intestinais e disseminados em pacientes com AIDS.

O albendazol é parcialmente (cerca de 50% da dose) absorvido por via oral, e é rapidamente metabolizado no fígado em sulfóxido de albendazol. Dessa maneira, não se detecta o albendazol na corrente circulatória (exceto no cirrótico) e sim o seu metabólito sulfóxido, o qual mantém as propriedades anti-helmínticas da droga original. Este derivado apresenta vida média em torno de oito horas, sofrendo posterior hidrólise e oxidação, eliminando-se por via urinária. O sulfóxido de albendazol atinge concentrações terapeuticamente úteis no fígado, pulmões e na parede e líquido dos cistos hidáticos.

O albendazol é empregado na terapêutica da ascaridíase, oxiuríase e ancilostomíase, na dose única de 400 mg para adultos e crianças acima de dois anos de idade. Para a tricocefalíase, a dose única de 600 a 800 mg oferece melhores resultados. Nas infecções por *Strongyloides stercoralis* e na teníase, a droga é recomendada na dose de 400 mg/dia, durante três dias consecutivos. Para assegurar índice de cura maior nestas helmintíases, recomenda-se repetir o tratamento 10 a 15 dias após. A droga tem sido administrada, com bons resultados, na terapêutica da larva *migrans* cutânea, na dose diária de 400 mg, durante cinco dias. O albendazol não é indicado para a terapêutica da himenolepíase, devido à pequena atividade contra este cestódeo. Esse fármaco já foi utilizado no tratamento da giardíase, com bons resultados, sendo necessária, porém, maior experiência nesta indicação.

Nas infecções por microsporídeos em pacientes com AIDS, o albendazol é administrado na dose inicial de 400 mg, duas vezes ao dia, por via oral, durante 28 dias, seguindo-se a dose diária de manutenção de 400 mg.

No tratamento da hidatidose (cistos hidáticos de *Echinococcus granulosus* situados no fígado, pulmões, rins, baço, peritônio, mediastino), o albendazol proporciona resultados terapêuticos superiores ao mebendazol isolado ou associado ao praziquantel. Nessa helmintíase, como citado no item sobre mebendazol, a técnica PAIR é usualmente o esquema terapêutico recomendado. O albendazol é a administrado na dose de 10 a 15 mg/kg/dia (800 mg/dia, em adultos), fracionada em duas tomadas ao dia, durante três meses. Mais recentemente, vem sendo recomendada sua administração na mesma dose em ciclos de quatro a seis semanas de duração, com intervalos de 14 dias entre cada ciclo, num total de três ciclos, verificando-se a seguir a indicação ou não de procedimento cirúrgico. Outro esquema terapêutico recomenda a dose, em adultos, de 400 mg (10 mg/kg), duas vezes ao dia, ingerida com um alimento, durante até dois anos. Na equinococose cerebral (cisto hidático cerebral), a dose é a mesma, recomendando-se associar corticosteroides (1,5 mg de dexametasona, de 6/6 horas) ao início do tratamento.

O albendazol é também empregado no tratamento da cisticercose cerebral, sendo referidos índices de cura de 77% com a dose de 15 a 25 mg/kg/dia, durante 30 dias. Mais recentemente, foi demonstrado que um curso terapêutico de oito dias é tão eficaz quanto o de 30 dias, obtendo-se 85% de regressão dos cistos com a dose de 15 mg/kg/dia por oito dias. Pode ser necessária uma segunda série de tratamento após 14 dias, na dependência da melhora dos exames complementares (liquor, tomografia computadorizada do encéfalo). É útil a associação da dextroclorofeniramina, um anti-histamínico que atinge boa concentração no sistema nervoso central, na dose de 18 mg/dia, fracionada em três tomadas, durante todo o tratamento e por mais algum tempo após o seu término. A droga também pode ser utilizada no tratamento da cisticercose ocular e subaracnoide, recomendando-se o uso associado de corticosteroides. Na neurocisticercose, o albendazol vem apresentando eficácia maior que a do praziquantel, mostrando-se satisfatório em pacientes que apresentaram pequena resposta a este anti-helmíntico.

Na terapêutica das helmintíases intestinais e na larva *migrans* cutânea, o albendazol é bem tolerado, sendo pouco frequentes e de pequena magnitude os efeitos adversos com o seu uso. Alguns pacientes queixam-se de náuseas, vômitos, dor epigástrica, diarreia, cefaleia e tonteiras passageiros. No tratamento do cisto hidático, mal-estar, febre, calafrios e cefaleia podem surgir ao início do tratamento, o que se deve à ação lesiva da droga sobre os cistos. Os pacientes devem ser acompanhados em hospital ao início do tratamento, devido ao risco de rompimento dos cistos e liberação do material antigênico e consequente reação de hipersensibilidade, com anafilaxia. Alguns pacientes apresentam leucopenia e elevação de transaminases, reversíveis com a suspensão do medicamento.

Na neurocisticercose, pode haver queixas de cefaleia, febre, vômitos, sinais meníngeos, diplopia e convulsões ao início do tratamento, também relacionados com a ação da droga sobre os cisticercos e a reação inflamatória decorrente da morte do parasita. Alguns pacientes apresentam hipertensão intracraniana grave. Em geral, as reações são controladas com o emprego de aspirina, sedativos e anticonvulsivantes, mas pode ser necessário o uso de corticosteroides (prednisona, 60 a 80 mg/dia, ou dexametasona, 12 a 15 mg/dia), por três a cinco dias. Tanto no tratamento do cisto hidático como da neurocisticercose, os pacientes devem ser acompanhados com tomografia computadorizada do encéfalo para a observação da regressão das lesões. Nos pacientes com quadros epilépticos, deve ser mantido o uso de drogas antiepilépticas, especialmente a carbamazepina ou a fenitoína.

O albendazol é embriotóxico e teratogênico para animais de experimentação (ratos, coelhos), causando anomalias esqueléticas nos fetos. Por isso, seu uso é contraindicado em gestantes durante toda a gravidez. No entanto, alguns especialistas recomendam o seu uso no tratamento da ancilostomíase, em gestantes após o primeiro trimestre da gestação, em áreas onde a prevalência de anemia ancilostomótica é elevada (acima de 30% da população).

O albendazol faz parte da RENAME e está disponível em instituições governamentais de atenção à saúde. É comercializado em apresentação genérica (Albendazol[G]), na especialidade farmacêutica de referência Zentel® (Glaxo SmithKline) e em medicamentos similares em comprimidos mastigáveis com 200 mg e 400 mg, e em suspensão com 40 mg/ml.

Triclabendazol

O triclabendazol pertence ao grupo dos benzimidazóis carbamatos utilizados em veterinária, como fasciolicida para animais domésticos. Tem sido empregado, com bons resultados, no tratamento da infecção humana pela *Fasciola hepática* e espécies de *Paragonimus*. É absorvido, parcialmente, por via oral, sendo metabolizado a sulfóxido de triclabendazol, ativo contra os vermes maduros situados nas vias biliares e as formas imaturas presentes no parênquima hepático. Sua tolerância é boa e não tem propriedades mutagênicas ou teratogênicas. O triclabendazol é utilizado na terapêutica da fasciolíase hepática e na paragonimíase humanas na dose de 10 a 12 mg/kg/dia, em dois dias consecutivos, por via oral. Pode ser necessária a repetição do tratamento seis meses após. O fármaco encontra-se em novos ensaios para a determinação da dose ótima e da segurança de uso em seres humanos. É comercializado na Europa para uso veterinário com o nome Fasinex® (Ciba-Geigy).

FENILIMIDAZÓIS

Em 1966, foi apresentado um novo anti-helmíntico derivado de fenilimidazol denominado tetramisol, indicado, inicialmente, para o tratamento de nematodioses de animais. Logo em seguida, verificou-se que o medicamento era eficaz na terapêutica da ascaridíase humana, tornando-se a droga de escolha para esta infecção, devido à sua extrema tolerância, alta eficácia e facilidade de uso em dose única de um comprimido. A forma levógira do tetramisol é o levamisol, atualmente a mais utilizada.

Tetramisol e Levamisol

O tetramisol é a forma racêmica de um derivado fenilimidazólico com propriedade anti-helmíntica, e sua forma levógira, o leva-

misol, é a substância ativa e de melhor eficácia na terapêutica da ascaridíase, da lagoquilascaríase e da tricostrongilíase. Além de suas propriedades anti-helmínticas, o levamisol tem ação imunomoduladora inespecífica, aumentando a resposta imunológica do tipo celular. Esta propriedade parece não existir no tetramisol. As drogas não mostram boa eficácia no tratamento da ancilostomíase, tricuríase e outras verminoses intestinais humanas. Não exercem ação sobre vermes adultos ou larvas da *Onchocerca volvulus* quando administradas isoladamente, mas, em associação com o mebendazol, reduzem temporariamente o número de microfilárias. Nas filarioses causadas por *Wuchereria bancrofti* e *W.* (*Brugia*) *malayi*, têm ação microfilaricida e, provavelmente, macrofilaricida.

O levamisol e o tetramisol agem sobre os nematódeos, provocando sua paralisia por inibirem a fumarato-redutase (succino-desidrogenase) dos músculos dos helmintos. As drogas são bem toleradas e pouco tóxicas para seres humanos quando utilizadas em doses baixas ativas na ascaridíase. Em alguns pacientes, provocam tonteira discreta, cefaleia, cólica abdominal, náuseas, insônia e vômitos. Raramente, têm sido descritas convulsões associadas ao uso destes medicamentos. Na terapêutica da filariose bancroftiana, foram observados efeitos adversos relacionados à liberação de substâncias antigênicas dos parasitas mortos, manifestados por febre, prurido, dores articulares, erupções cutâneas, vertigem. Não existem relatos sobre efeitos maléficos da droga quando administrada em gestantes.

O levamisol é utilizado no tratamento da ascaridíase e da tricostrongilíase, na dose única de 150 mg para adultos e 80 mg para crianças até os sete anos de idade. Na lagoquilascaríase, o levamisol é empregado na dose de 150 ou 80 mg ao dia, durante cinco dias, juntamente com a primeira série de cambendazol (ver item correspondente), sendo recomendável manter o levamisol na dose de 150 mg semanalmente, durante três a seis meses, a fim de assegurar a cura parasitológica. Nesta utilização prolongada, devem-se realizar exames hematológicos do paciente com certa regularidade, para detectar possível leucopenia pelo levamisol.

Na filariose bancroftiana e malaia, a dose, em adultos, de 100 mg, duas vezes ao dia, durante 10 dias, tem-se mostrado útil.

A posologia do levamisol como droga imunomoduladora, restauradora da fagocitose e estimuladora da imunidade celular é variável com a patologia básica e a evolução clínica do paciente. Pode-se empregar a dose de 2,5 mg/kg/dia, fracionada em duas ou três tomadas, durante 40 dias consecutivos ou em séries de três dias de duração repetidas semanalmente.

O levamisol é comercializado na especialidade farmacêutica Ascaridil® (Janssen-Cilag), em comprimidos com 150 mg e 80 mg.

DERIVADOS QUINOLEÍNICOS

O estudo de substâncias do grupo da tetraidroquinoleína, divulgado em 1969, demonstrou que diversos derivados da 2-aminometiltetraidroquinoleína apresentavam atividade esquistossomicida. Dentre eles, a oxamniquina, descoberta em 1971, revelou baixa toxicidade para o homem e elevada eficácia contra o *Schistosoma mansoni*, podendo ser administrada por via oral e parenteral.

A continuidade de pesquisas para a obtenção de novos compostos contra os vermes do gênero *Schistosoma* resultou na descoberta do novo grupamento químico das pirazinoisoquinoleínas heterocíclicas com atividade contra esses vermes. O derivado que mostrou maior atividade foi o praziquantel, sintetizado em 1975, verificando-se, a seguir, que o espectro de ação desta droga abrangia outros helmintos e que a mesma revelava-se segura para a terapêutica humana.

A oxaminiquina e o praziquantel são as principais drogas para o tratamento da esquistossomose mansônica em todos os continentes.

Oxamniquina

A oxamniquina é uma tetraidroquinoleína com notável ação contra o *S. mansoni* nas Américas do Sul e Central. A droga não tem boa atividade sobre o *S. haematobium*, nem sobre o *S. japonicum*. Também o *S. mansoni* da África é menos sensível que o encontrado no Brasil. Foi amplamente ensaiada por pesquisadores brasileiros, tanto em adultos como

em crianças, apresentando eficácia clínica, na esquistossomose mansônica, entre 80% e 95%, quando administrada em dose única por via oral, e atingindo índices de 90% a 100%, quando aplicada por via intramuscular. Sua tolerância por via oral é excelente, mas por via IM causa dor local intensa e duradoura, ficando a região endurada e edemaciada. Por esse motivo, a oxamniquina só é administrada por via oral. A droga não exerce atividade antimicrobiana e, portanto, não é ativa contra bactérias do gênero *Salmonella*. Entretanto, seu emprego no tratamento da salmonelose septicêmica prolongada, em pacientes com esquistossomose, provoca, com frequência, a cura da infecção bacteriana, concomitantemente à eliminação do verme.

A droga atua tanto sobre vermes adultos como imaturos, desconhecendo-se seu exato mecanismo de ação. Sob o efeito do medicamento ocorre a parada da oviposição e os vermes são levados pela circulação porta ao fígado, onde sofrem agressão da reação inflamatória e são fagocitados. A oxamniquina é mais ativa contra os vermes machos do que sobre as fêmeas; as fêmeas sobreviventes são capazes de migrar novamente para as vênulas do sistema porta, onde permanecem vivas durante algum tempo, sem que haja oviposição. A droga tem fraca potência esquistossomicida *in vitro*. Já se descrevem algumas cepas do S. *mansoni* resistentes à ação da oxamniquina, mas sem importância prática, na atualidade.

A absorção da oxamniquina pela mucosa digestiva se faz de modo rápido e quase completo, tendo a biodisponibilidade de cerca de 73%. A concentração máxima no sangue é atingida em três horas e sua meia-vida, ao ser administrada por via oral, é de cerca de seis horas. A droga é intensamente metabolizada no fígado a produtos biologicamente inativos, que são eliminados por via urinária. Somente cerca de 10% da dose administrada são eliminados na urina sem sofrer transformação.

A ação da oxamniquina sobre as formas imaturas (esquistossômulos) do *S. mansoni* permite sua utilização no tratamento de pacientes imediatamente após uma possível infecção pelo contato com águas que contenham cercárias. Esse tratamento preventivo é, provavelmente, adequado com o emprego da dose de 12,5 mg/kg/dia durante dois dias e pode ser recomendado a indivíduos que, fortuitamente, possam ter-se infectado em áreas de alta endemicidade.

A oxamniquina é utilizada no tratamento da esquistossomose mansônica no Brasil, na dose única de 15 mg/kg (4 comprimidos, em adultos de 60 a 70 kg), por via oral, tomada preferencialmente após a última refeição do dia. Em crianças, a dose única é de 20 mg/kg, fracionada em duas tomadas, de 12/12 horas, após as principais refeições. Em países da África (Quênia, Sudão, Egito), a dose eficaz contra o *S. mansoni* varia de 15 a 60 mg/kg, na dependência da sensibilidade da cepa infectante. Em nosso país, já foram relatados casos em que a droga não se mostrou eficaz devido à resistência da estirpe do esquistossomo.

A tolerância à oxamniquina administrada por via oral costuma ser boa. Os efeitos colaterais que provoca são, habitualmente, de pequena intensidade, surgindo queixas de náuseas, vômitos, tonteiras, lassidão, sonolência, febre, dor abdominal e cefaleia. Em crianças, pode causar quadros de excitabilidade, agressividade e obnubilação. Tais manifestações surgem poucas horas após a ingestão do medicamento e são transitórias, regredindo em um ou dois dias. Eventualmente, a droga provoca convulsões, na maioria das vezes em pessoas com antecedentes de epilepsia. Devido a essas reações, os pacientes medicados com a oxamniquina devem ser avisados para não dirigir veículos. Raramente, a droga causa arritmia cardíaca, por bloqueio atrioventricular. A oxamniquina é lesiva para fetos de coelhos e camundongos quando administrada em dose alta a fêmeas prenhes destes animais. Não se conhece seu efeito na espécie humana, mas recomenda-se não usar a droga em gestantes. Também não é indicado o seu uso em pacientes com insuficiência hepática.

A oxamniquina era distribuída pelo Ministério da Saúde e comercializada na especialidade farmacêutica de referência Mansil® (Pfizer), apresentada em cápsulas com 250 mg e em xarope contendo 50 mg por ml. Entretanto, sua produção e distribuição foram descontinuadas no Brasil, uma vez que o Ministério da Saúde brasileiro optou pelo pra-

ziquantel como droga preferencial e indicada para o tratamento da esquistossomose.

Praziquantel

O praziquantel é uma pirazinoisoquinoleína com amplo espectro de ação anti-helmíntica, agindo contra cestódeos e trematódeos, mas não atuando contra nematódeos. Sua ação abrange os esquistossomos parasitas do homem (*S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*), bem como *Taenia solium*, *T. saginata*, *Hymenolepis nana*, *Diphyllobothrium latum*, *D. pacificum*, *Paragonimus westermani* e outras espécies de *Paragonimus*, *Heterophyes heterophyes*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus*, *O. viverrini* e *Metagonimus yokogawai*. É ativo contra as larvas cisticerco de tênias, contra os protoescólex nos cistos hidáticos de *Echinococcus* e na cenurose, doença causada pela larva de espécies de tênias *Taenia* (*Multiceps*). Tem-se mostrado também eficaz no tratamento de infecções pelo *Fasciolopsis buski*. Não parece ser útil na esparganose e na infecção pela *Fasciola hepatica*. Não é eficaz isoladamente no tratamento da hidatidose, pois, embora altere os escólex, a membrana germinativa não é destruída.

A droga tem ação esquistossomicida, causando alterações estruturais nos vermes de ambos os sexos dentro de 15 minutos após sua administração. Ocorre vacuolização do tegumento do helminto, com formação de vesículas na cutícula, a qual se rompe, seguindo-se a desintegração do parasita. Ao nível molecular, demonstrou-se que a substância atua no metabolismo glicídico do verme, inibindo a captação da glicose. Além disso, rapidamente inibe as enzimas que controlam os gradientes de íons inorgânicos interna e externamente às células, provocando a entrada de sódio e cálcio para o interior das células e inibindo a entrada de potássio. Isto provoca a imediata contração e paralisia dos vermes após o contato com o praziquantel. A ação sobre os demais helmintos sensíveis é semelhante à observada nos esquistossomos. Nas larvas cisticercos são observadas alterações similares às encontradas nos vermes adultos, com degeneração do tegumento e maceração larvar.

O praziquantel é rapidamente absorvido por via oral, atingindo a concentração sanguínea máxima de 2,17 mcg/ml cerca de 2,5 horas após a ingestão de uma dose de 60 mg/kg. Sua meia-vida sérica é de cerca de duas horas. Ocorre que a droga é rapidamente metabolizada pelo fígado, após sua absorção, e somente pequena quantidade da substância ativa (cerca de 10%) alcança a circulação sistêmica. O nível da substância ativa no líquido cefalorraquidiano é similar. Os metabólitos não têm ação anti-helmíntica e são eliminados pelos rins, juntamente com a substância não metabolizada, em 24 horas. Em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, a biodisponibilidade do praziquantel é aumentada, devido à passagem da droga para a circulação sistêmica pela circulação colateral porto-cava. Também em pacientes com insuficiência hepática, a droga permanece em circulação em maior concentração e por tempo mais prolongado, aumentando sua eficácia contra os esquistossomos. Por outro lado, nestes pacientes, é maior a ocorrência de efeitos adversos devidos ao medicamento.

Na esquistossomose mansônica, os índices de cura com o praziquantel têm variado entre 65% e 90%, com a administração de uma dose única de 50 a 60 mg/kg por via oral, em uma só tomada ou fracionada em duas tomadas com intervalo de quatro a 12 horas. Em crianças, melhores resultados são obtidos com a dose de 70 mg/kg, fracionada em duas tomadas. A droga é eficaz tanto na fase crônica como na fase aguda da infecção. Na esquistossomose causada pelo *S. haematobium*, o praziquantel também apresenta alta eficácia, com índices de cura de 90% com a administração de uma dose única de 40 mg/kg por via oral. Nas demais esquistossomoses (japônica, mekongi), a dose proposta é de 60 mg/kg, fracionada em três tomadas durante um dia, obtendo-se índices de cura entre 70% e 100%.

No tratamento da teníase e da himenolepíase, o praziquantel apresenta índices de cura entre 90% e 100% com a dose única por via oral. Nas teníases a dose é de 10 mg/kg (600 mg em adultos) e na himenolepíase, de 20 a 30 mg/kg. Nas infecções pelo *D. latum* e *D. pacificum*, a dose é de 25 mg/kg.

Na neurocisticercose e cisticercose generalizada, o praziquantel, bem como o albendazol, têm-se mostrado as únicas drogas de comprovada eficácia, por serem ativas contra as formas larvares da tênia. O praziquantel não deve ser utilizado em pacientes que apresentam cisticercose ocular, pois a morte do parasita pode desencadear intensa reação inflamatória intraocular e a resultante perda da visão. Na cisticercose subcutânea generalizada sem acometimento do sistema nervoso e do olho, o praziquantel é ministrado na dose de 30 mg/kg, fracionada em três tomadas ao dia, durante sete dias seguidos. O emprego de corticosteroide (dexametasona, na dose de 3 mg/dia, ou prednisona, na dose de 20 mg/dia, em duas tomadas), iniciado um dia antes e mantido por quatro dias após o começo do tratamento com o praziquantel, contribui para a redução de efeitos colaterais (dor abdominal, cefaleia, náuseas, vômitos). Na neurocisticercose, a dose é de 50 mg/kg/dia, fracionada em três tomadas ao dia, em intervalos de quatro a seis horas, durante 15 dias seguidos. Esquemas utilizando cursos menores do praziquantel necessitam melhor avaliação. Nos pacientes que apresentam edema cerebral, deve-se iniciar a administração da droga, utilizando 1/3 da dose normal (17 mg/kg) nos três primeiros dias, passando a 2/3 da dose (33 mg/kg) nos três dias seguintes, para, então, passar à dose normal. Devido à possibilidade de ocorrer reação inflamatória intensa causada pela morte do parasita, surgindo em decorrência edema cerebral agudo, recomenda-se que o tratamento da neurocisticercose pelo praziquantel seja acompanhado do uso de corticosteroides (dexametasona, na dose de 9 a 12 mg/dia, ou outro corticoide em dose equivalente). O corticoide deve ser iniciado um dia antes de se instituir a terapêutica com o praziquantel, devendo permanecer o seu uso enquanto durar o tratamento anti-helmíntico, fazendo-se a retirada progressiva do corticoide. Nos pacientes que já estavam em uso de corticoides ou drogas anticonvulsivantes, as mesmas devem ser mantidas. Em caso de falha terapêutica, com persistência das alterações liquóricas, clínicas e tomográficas, o tratamento com o praziquantel pode ser repetido seis meses após.

Em pacientes com cisto hidático, o praziquantel mostra-se rapidamente ativo contra os protoescólex dos *Echinococcus granulosus* e *E. multilocularis*. A droga tem sido recomendada nesta helmintíase na dose total de 120 a 210 mg/kg, fracionada em cinco ou seis dias, em associação com o mebendazol ou o albendazol. Entretanto, o albendazol isoladamente parece oferecer melhores resultados que a associação praziquantel com mebendazol.

Em relação às infecções causadas por trematódeos parasitas do fígado, o praziquantel não apresenta boa eficácia na fasciolíase. Entretanto, tem revelado notável atividade terapêutica, com índice de cura próximo a 100%, na clonorquíase e opistorquíase, utilizado na dose única de 75 mg/kg, fracionada em três tomadas em um dia por via oral. A droga é ativa na paragonimíase pulmonar, registrando-se índices de cura variáveis entre 80% e 95% com a dose diária de 75 mg/kg, fracionada em três tomadas ao dia, durante dois a três dias. Bons resultados são, também, obtidos nas infecções por trematódeos intestinais, usando-se a dose de 20 mg/kg em uma única tomada na fasciolopsíase e repetida durante dois dias na metagonimíase e na heterofíase.

O praziquantel é uma droga bem tolerada. Embora cause efeitos adversos com alguma frequência, na maioria dos casos são leves, passageiros e de pequena gravidade nas doses terapêuticas. A queixa mais comum é de tonteira, seguindo-se o relato de lassidão, dor e desconforto abdominal, cefaleia, sonolência, náuseas, vômitos, diarreia e sensação de gosto metálico. Eventualmente, pode causar dor abdominal intensa e diarreia sanguinolenta pouco após a sua administração, mas esses eventos são de curta duração. Pacientes com insuficiência hepática podem apresentar efeitos adversos mais intensos, e é indicado reduzir a dose nesses casos.

O praziquantel consta da RENAME e está disponível em instituições governamentais de atenção à saúde, em comprimidos com 150 mg e 600 mg. É comercializado no Brasil em duas especialidades farmacêuticas de referência, Cisticid® (Merck), em comprimidos com 500 mg, para a terapêutica da cisticercose, e Cestox® (Merck), em comprimidos com 150 mg, para o tratamento das demais helmintíases.

OUTROS ANTI-HELMÍNTICOS

Pirvínio

O pirvínio foi introduzido em 1953 na terapêutica de infecções por oxiúros de animais. Em 1956, o cloreto de pirvínio foi utilizado na enterobíase humana, produzindo índices de cura de 100%; entretanto, esta droga mostrou-se provida de toxicidade humana, determinando intensos distúrbios digestivos manifestados por náuseas, vômitos e dor abdominal. Em 1959, o pirvínio passou a ser utilizado sob a forma de pamoato, sal muito menos tóxico e não absorvível, reduzindo-se, acentuadamente, a intolerância digestiva. A droga é o medicamento de primeira escolha para o tratamento específico da infecção causada por *Enterobius vermicularis*, dada sua alta eficácia, com índice de cura de 90% a 100%. Apresenta excelente tolerância e seu único inconveniente é o de corar as fezes em vermelho-escarlate, ocorrendo a mesma coloração nas roupas íntimas sujas com fezes, podendo ser confundida com sangramento. Por vezes, também a boca e dentes coram-se em vermelho com a ingestão da droga. A posologia recomendada é de 10 mg/kg/dia em dose única, preferentemente pela manhã, em jejum, sendo aconselhável repetir a mesma dose 20 dias após. O pamoato de pirvínio é comercializado no Brasil em comprimidos de 100 mg e em suspensão, contendo 50 mg/5 ml na especialidade farmacêutica Pyr-Pam® (UCI-Farma) e em medicamentos similares.

Pirantel

O pirantel é um derivado pirimidínico sintetizado em 1966 e introduzido, inicialmente, para uso veterinário. Apresenta amplo espectro de ação contra os geo-helmintos, mostrando-se ativo contra áscaris, ancilostomídeos e enteróbios, provocando a paralisia espástica dos vermes por inibir a ação da colinesterase e bloqueando a função neuromuscular. Os vermes paralisados são eliminados com o bolo fecal. Dentre os sais do pirantel, o pamoato foi escolhido para o uso em terapêutica humana por sua boa tolerância e comodidade de uso. Recentemente, seu derivado, o oxipirantel, revelou excelente atividade contra o *Trichuris trichiura*, com índice de cura da tricuríase em torno de 70% a 90%, mas esta droga não é comercializada no Brasil.

O pamoato de pirantel é indicado para o tratamento da tricuríase e da ascaridíase, administrado na dose de 20 a 30 mg/kg/dia, durante três dias, por via oral. Os efeitos colaterais são pouco frequentes e de pequena gravidade, surgindo como náusea, vômitos, tonteira e diarreia. É comercializado no Brasil na especialidade farmacêutica Ascarical® (Farmoquímica), em comprimidos com 250 mg e em suspensão com 250 mg/15 ml.

BIBLIOGRAFIA

Derivados da piperazina

1. Aguiar-Santos AM et al. Filaríases. In: Focaccia R. Tratado de Infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 200. p. 1735.
2. Amato Neto V, Correa MOA. Tratamento da ascaridíase pelo hidrado de piperazina. Rev Inst Adolfo Lutz 1955;14:230.
3. Aziz MA et al. Invermectin in onchocerciasis. Lancet 1982;2:1456-57.
4. Bartholomew CE et al. The failure of diethylcarbamazine in the treatment of *Mansonella ozzardi* infections. Trans R Soc Trop Med Hyg 1978;72:423-24.
5. Brown HW. Anthelmintics, new and old. Clin Pharmacol Ther 1968;10:5-21.
6. Fuglsang H, Anderson J. Collapse during tretment of onchocerciasis with diethylcarbamazine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1974;68:72-73.
7. Haarbrink M et al. Adverse reactions following diethylcarbamazine (DEC) intake in endemic normal, microfilaraemics and elephantiasis patientes. Trans R Soc Trop Med Hye 1999;93:91-96.
8. Leão RNQ et al. Infecção humana pelo *Lagochilascaris minor*. Rev Inst Med Trop São Paulo 1978;20:300-06.
9. Levi GC et al. Tratamento da ascaridíase em zona rural; estudo comparativo entre as atividades de doses únicas de hexa-hidrato de piperazina, tetramisole e pamoato de pirantel. Rev Inst Med Trop S. Paulo 1972;14:392-96.
10. Moura LCRV et al. Filarioses. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 463.
11. Norton S, Beer EJ. Investigations on the action of piperazine on *Ascaris lumbricoides*. Trop Med Hyg 1957;6:898.
12. Sabry M et al. A placebo controlled double-blind trial for the treatment of bancroftian filariasis with ivermection or diethylcarbamazine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:640-43.
13. Setúbal S. Ascaridíase. Ars Curandi Gastro 1987;6(3): 22-30.

Benzimidazóis

1. Agapejev S et al. Neurocysticercosis: treatment with albendazole and dextrochloropheniramine. Rev Inst Med Trop São Paulo 1988;30:387-89.
2. Amato Neto V et al. Nossas observações iniciais sobre a eficácia do cambendazol no tratamento da estrongiloidíase. Rev Inst Med Trop São Paulo 1978;20:161-63.
3. Baranski MC et al. Tratamento da estrongiloidíase humana com novo anti-helmíntico, o cambendazol. Rev Inst Med Trop São Paulo 1978;20:213-18.
4. Bekhta A et al. Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole. Br Med J 1977;2:1047-51.
5. Bergold AM, Korolkovas A. Albendazol: anti-helmíntico de ação tríplice. Rev Bras Med 1991;48:705-12.
6. Bernberg HC et al. The combined treatment with levamisole and mebendazole for a perstans like filarial infection in Rhodesia. Trans R Soc Trop Med Hyg 1979;73:233-34.
7. Brown HW. Anthelmintics, new and old. Clin Pharmacol Ther 1968;10:5-21.
8. Brugmans JP et al. Mebendazole in enterobiasis. JAMA 1971;217:313-16.
9. Brunetti E et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop. 2010;114(1):1-16.
10. Bryceson ADM et al. Experience with mebendazole in the treatment of inoperable hidatid disease in England. Trans R Soc Trop Med Hyg 1982;76:510-18.
11. Calvopina M et al. Treatment of human pulmonary paragonimiasis with triclabendazole: clinical tolerance and drug efficacy. Trans R Soc Trop Med Hyg 1998;92:566-9.
12. Campbell WC. Thiabendazole effects in visceral larva migrans. JAMA 1971;217:342-43.
13. Campos R et al. Tratamento da ascaridíase e da tricocefalíase por meio do albendazol. Arq Bras Med 1983;57:185-86.
14. Chaia G, Cunha AS. Novo esquema terapêutico com o tiabendazol na estrongiloidíase humana. Rev Inst Med Trop São Paulo1966; 8:173-76.
15. Chaia G et al. Papel do mebendazol no tratamento da tricocefalíase e da necatoríase. Rev Inst Med Trop São Paulo 1973;15:239-47.
16. Del Brutto OH et al. Therapy of nerocysticercosis. A reappraisal. Clin Infect Dis 1993;17:730-35.
17. El-Marsry N et al. Albendazole in the treatment of *Ancylostoma duodenale* and *Ascaris lumbricoides*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983;77:160-61.
18. Escobedo F et al. Albendazole therapy for neurocysticercosis. Arch Intern Med 1987;147:738-41.
19. Fairweather I. Triclabendazole: new skills to unravel an old(ish) enigma. J Helminthol 2005;79:227-34.
20. Flores AL. Efectividad terapeutica de mebendazole en la tricocefalosis masiva. Salud Publ Mexico 1979;21:83-87.
21. Gomes MCO. Tratamento da teníase pelo mebendazol. Folha Med (Br) 1973;66:1053-61.
22. Gryschek RCB et al. Fraco desempenho do albendazol no tratamento da estrongiloidíase. Rev Soc Bras Med Trop 1992;25:205-06.
23. Horton RJ. Chemotherapy of *Echinococcus* infection in man with albendazole. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989;83:97-99.
24. Katz N, Zicker F. Ensaio clínico com o mebendazol nas teníases. Rev Soc Bras MedmTrop 1973;7:225-29
25. Keiser J, Utzinger J. Chemotherapy for major food--borne trematodes: Expert Opin Pharmacother 2004; 5:1711-26.
26. Keiser J et al. Triclabendazole for the treatment of fascioliasis and paragonimiasis. Expert Opin Investig Drugs 2005;14:1513-26.
27. Keshmiri M et al. Albendazole versus placebo in treatment of echinococcosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2991;95:190-194.
28. Leão RNQ, Fraya Neto H. Lagoquilascaríase. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 679.
29. Lecuit M et al. Use of albendazole for disseminated microsporidian infection in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1994;19:332-33.
30. Lloyd S et al. Effect of albendazole on the metacestodes of *Taenia saginata* in calves. Experientia 1978;34: 723-24.
31. Maisonneuve H et al. L'albendazole. Bull Soc Pathol Exot Filliale 1981;74:434-44.
32. Morris DL. Chemotherapy of hydatid disease. J Antimicrob Chemother 1983;11:494-96.
33. Ollé-Goig JE, Domingo J. A case of chromomycosis treated with thiabendazole. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983;77:773-74
34. Picot S et al. A new report of triclabendazole efficacy during invading phase fascioliasis. Eur J Clin Microbiol Infec Dis 1992;11(3):269-70.
35. Pungpak S et al. Albendazole in the treatment of strongyloidiasis. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1987;18:207-10.
36. Ramalingam S et al. Albendazole, an effective single dose, broad spectrum anthelmintic drug. Am J Trop Med Hyg 32:984-89.
37. Reuter S et al. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. J Antimicrob Chemother 2000; 46:451-56.
38. Rossignol JF, Maisonneuve H. Albendazole: placebo-controlled study in 870 patients with intestinal helminthiasis. Trans R Soc Trop Med 1983;77:707-11.
39. Santos BR et al. Hidatidose. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 555.
40. Soli ASV. Parasitoses intestinais: atualização terapêutica. Folha Med (Br) 1991;103:199-212.
41. Sotelo J et al. Albendazole vs praziquantel for therapy of neurocysticercosis. Arch Neurol 1988;45:532-34.
42. Sotelo J et al. Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cisticecose. J Neurol 1990;237:69-72.
43. Souza DWC et al. Ação terapêutica do mebendazol (R 17635) em pacientes poliparasitados. Resultados finais. Rev Soc Bras Med Trop 1973;7:237-41.
44. Takayanagui OM, Martinez R. Cisticercose. In: ibid Santos BR et al. p. 173.

45. Tavares W. Helmintíases de importação e helmintíases raras no Brasil. In: ibid Santos BR et al. p. 513.
46. Wessely K et al. Human fascioliasis treated with triclabendazole (Fasinex R) for the first time. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988;82:743-44.

Fenilimidazóis

1. Camillo-Coura L et al. Tratamento da ascaridíase humana com sais de tratramisole. Rev Soc Bras Med Trop 1967;:282-89.
2. Chieffi PP. Infecção cutânea por *Lagochilascaris minor* – tratamento e cura rápida pelo levamisole. Ann Bras Dermatol 1981;56:141-44.
3. Guerrero J, Oliveira Neto W. Levamisole, um modulador químico da imunoresposta celular. Folha Med (Br) 1976;72:611-17.
4. Leão RNQ, Fraiha H. Lagoquilascaríase. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 679.
5. Maertens K, Wery M. Effect of mebendazole and levamisole on *Onchocerca volvulus* and *Dipetalonema perstans*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1975;69:359-60
6. Van Den Bossche H, Janssen PAJ. The biochemical mechanism of action of the anthelmintic drug tetramisole. Life Science 1967;6:1781-92.

Oxamniquina

1. Amato Neto V et al. Tratamento da salmonelose de curso prolongado por meio da oxamniquina. Rev Inst Med Trop São Paulo 1979;21:137-39.
2. Bina JC, Prata A. Tratamento da esquistossomose com oxamniquina (xarope) em criança. Rev Soc Bras Med Trop 1975;9:175-78.
3. Coura JR et al. Clinical trial with oxamniquine in the treatment of schistomomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop São Paulo 1973;15(Supl 1):41-46.
4. Foster R. A review of clinical experience with oxamniquine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987;81:55-59.
5. Katz N. Current results in the clinical therapy of schistosomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop São Paulo 1980;22(Supl 4):8-17.
6. Lacaz CS (ed.). Symposium de oxaminiquine. Rev Inst Med Trop São Paulo 1973;15(Supl 1)(6):1-176 (coleção de trabalhos).
7. Prata A et al. Tratamento da esquistossomose mansoni pela oxamniquina em dose única via oral. Rev Soc Bras Med Trop 1976;10:127-36.
8. Stokvis H et al. Convulsions after oxaminiquine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987;81:880.

Praziquantel

1. Ambroise-Thomas P et al. Le praziquantel dans le traitment des opisthorchiases chz des refugés du Sud-Est asiatique. Bilan de 153 cas. Bull Soc Pathol Exot Filiales 1985;78:492-99.
2. Baranski MC. Terapêutica da teníase e himenolepíase nana com dose oral única de praziquantel. Rev Inst Med Trop São Paulo 1980;22:82-88.
3. Branchini MLM et al. Double-blind trial comparing praziquantel with oxamniquine in the treatment of patients with schistosomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop São Paulo 1982;24:315-21.
4. Cao WJ et al. Paragonimiasis: treatment with praziquantel in 40 human cases and in 1 cat. Arzeneimittelforschung 1984;34(9B):1203-04.
5. Corona T et al. Single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. N Engl J Med 1996;334:125.
6. Costa W et al. Tratamento da esquistossomose mansoni com praziquantel. Folha Med (Br)1983; 86: 167-69.
7. Del Brutto OH et al. Therapy of neurocysticercosis: a reappraisal. Clin Infect Dis 1993;17:730-35.
8. Espejo H. Tratamiento de infecciones por *Hymenolepsis nana*, *Taenia saginata*, *Taenia solium* y *Diphylobothrium pacificum* con praziquantel. Bol Chil Parasitol 1977;32:39-40.
9. Farid Z, Wallace CK. Schistosomiasis and praziquantel. Ann Intern Med 1983;99:883.
10. Farid Z et al. Praziquantel and *Fasciola hepatica* infection. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989;83:813.
11. Gonnert R, Andrews P. Praziquantel, a new broad-spectrum antischistosomal agent. Z Parasitenk 1977;52:129-50.
12. Groll E. Praziquantel for cestode infection in man. Acta Trop (Basel) 1980;37:293-96.
13. Harisunata T et al. Trematode infections. Opisthorchiasis, clonorchiasis, fascioliasis, and paragonimiasis. Infect Dis Clin North Am 1993;7:699-701.
14. Hawn TR, Jong EC. Update on hepatobiliary and pulmoary flukes. Curr Infect Dis Rep 1999;1:427-33.
15. Jong E et al. Praziquantel for the treatment of *Clonorchis/Opisthorchis* infections. J Infect Dis 1985;152: 637-40.
16. Katz N et al. Clinical trial with oxamniquine and praziquantel in the acute and chronic phases os schistosomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop São Paulo 1983;25:173-77.
17. Moreira AAB et al. Tratamento por meio do praziquantel das teníases humanas devidas à Taenia saginata e Taenia solium. Rev Inst Med Trop São Paulo 1983;25:79-81.
18. Pearson RD, Guerrant RL. Praziquantel: a major advance in anthelmitic therapy. Ann Intern Med 1983;99:195-98.
19. Puch RNN, Teesdale CH. Long-term efficacy of singe-dose oral treatment in schistosomiasis haematobium. Trans R Soc Trop Med Hyg 1984;78:55-59.
20. Shaw MK, Erasmus DA. *Schistosoma mansoni*: effects of praziquantel on the ultrastructure of worms in vitro. Trans R Soc Trop Med Hyg 1982;76:528.
21. Sotelo J et al. Albendazole vs praziquantel for therapy of neurocysticercosis. Arch Neurol 1988;45:532-34.
22. Spina-França A, Nobrega JPS. Neurocisticercose e praziquantel. Arq Neuropsiq (São Paulo) 1981;39:279-85.
23. Takayanagui OM, Martinez R. Cisticercose. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 173.

24. Tavares W. Helmintíases de importação e helmintíases raras no Brasil. In: ibid Takayanagui OM. p. 513.
25. Vianna LG et al. Tratamento da neurocisticercose com praziquantel. Arq Neuropsiq (São Paulo)1990; 48:425-30.
26. Watt G et al. Praziquantel pharmacokinetics and side-effects in *Schistosoma japonicum*-infected patients with liver disease. J Infect Dis 1988;157:530-35.
27. Yangco BG et al. Clinical study evaluating efficacy of praziquantel in clonorchiasis. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:135-38.

Outros anti-helmínticos

1. Baranski MC et al. Tratamento da enterobíase pelo pamoato de pirantel. Estudo comparativo com o pamoato de pirvínio. Rev Inst Med Trop São Paulo 1971;13:422-27.
2. Beck JW et al. The treatment of pinworn infections in humans (enterobiases) with pyrvinium chloride and pyrvinium pamoate. Am J Trop Med 1959;8:349-52.
3. Brown H. Anthelmintics, new and old. Clin Pharmacol 1068;10:5-21.
4. Rodrigues YT et al. Tratamento da oxiuriase com dose única de um novo medicamento, o pamoato de pirvínio. Hospital (Rio) 1961;59:591-97.
5. Sinniah B, Sinniah D. The anthelmintic effects of pyrantel pamoate, oxantel-pyrantel pamoate, levamisole and mebendazole in the treatment of intestinal nematodes. Ann Trop Med Parasitol 1981;75: 315-21.
6. Soli ASV. Parasitoses intestinais: atualização terapêutica. Folha Med (Br) 1991;103:199-212.

Drogas Antivirais

CAPÍTULO 28

As substâncias que agem contra os vírus podem ser classificadas de acordo com seu efeito sobre o vírus e o hospedeiro, com sua estrutura química, seu mecanismo de ação sobre o vírus e o tipo de vírus sobre os quais atuam. De acordo com o efeito sobre os vírus, as substâncias antivirais podem ser divididas em duas categorias: as que inativam diretamente os vírus (drogas virucidas) e as que inibem a replicação viral (drogas virustáticas). Ademais, existem substâncias que estimulam a resposta imunitária do hospedeiro (levamisol, isoprinosina) e as que, produzidas pelo hospedeiro, exercem ação inibitória sobre os vírus (interferon, imunoglobulinas).

As drogas virucidas têm limitada utilidade na prática clínica, pois, ao destruírem os vírus, provocam também a morte da célula que estão parasitando. O clorofórmio, o éter, a podofilina e o ácido tricloroacético constituem exemplos. Destes, somente a podofilina e o ácido tricloroacético são, ainda, usados na terapia local de verrugas e do condiloma acuminado, doenças causadas por *Papillomavirus*. Por sua ação cáustica e antimitótica, essas substâncias, aplicadas localmente, destroem as células infectadas, causando a morte do vírus e da célula que o abriga. Seu uso deve ser realizado com cuidado, diretamente sobre a lesão, com proteção das áreas vizinhas, para evitar a lesão das células normais. Alguns processos físicos, como a inativação fotodinâmica, a crioterapia e a eletrocirurgia podem ser utilizados com a mesma finalidade.

As drogas virustáticas são as que inibem a replicação viral nas células do hospedeiro. Considerando que, ao exercerem sua ação sobre o vírus, podem também atuar sobre as células infectadas e não infectadas, causando sua lesão tóxica ou provocando sua multiplicação, poucas são as substâncias que têm aplicação na prática clínica. Contudo, as drogas antivirais em uso clínico são, basicamente, virustáticas e atuam principalmente em três fases da multiplicação viral: inibindo a penetração do vírus na célula; inibindo competitivamente a replicação do genoma viral; inibindo enzimas estruturais do vírus. Nesse último grupo, situam-se várias drogas antirretrovirais atualmente em uso clínico (inibidores da transcriptase reversa e da protease), conforme discutido no próximo capítulo. As substâncias que inibem a penetração dos vírus na célula têm, sobretudo, atividade profilática, sendo representadas especialmente pela amantadina e algumas novas drogas antirretrovirais. As substâncias que inibem a replicação do genoma viral constituem um extenso grupo de drogas antivirais e compreendem os nucleosídeos antivirais. Deve-se considerar que as substâncias antivirais que agem inibindo a replicação dos vírus não atuam sobre os vírus em estado latente e que a reprodução viral pode voltar a ocorrer quando tais substâncias são retiradas.

Neste capítulo, apresentaremos as substâncias com ação antiviral de acordo com o grupo de vírus sobre o qual atuam, classificando-as de acordo com sua característica química, enfatizando, para cada grupo de substâncias, seu mecanismo de ação e os vírus específicos sobre os quais atuam. Considerando a importância e a diversidade de drogas atualmente existentes, as substâncias com ação contra os retrovírus serão discutidas em capítulo à parte.

DROGAS ATIVAS CONTRA VÍRUS DO GRUPO HERPES

Os vírus herpes pertencem à família de vírus denominada Herpesviridae e causam várias doenças com quadros clínicos e gravidade variável. Nesta família situam-se os *Simplexvirus*, causadores do herpes simples 1 e 2 (HHV-1 e 2), os *Varicellovirus* (HHV-3), causadores da varicela e do herpes-zóster, o vírus de Epstein-Barr (*Lymphocryptovirus*, HHV-4), causadores da mononucleose infecciosa, o citomegalovírus (HHV-5), os vírus causadores do exantema súbito, da fadiga crônica e outras síndromes virais (herpes vírus 6 e 7), e o *Rhadinovirus* (HHV-8), causador do sarcoma de Kaposi. É o grupo de vírus sobre os quais existe maior número de substâncias com ação antiviral, distribuídas nas seguintes categorias químicas.

NUCLEOSÍDEOS ANTIVIRAIS PIRIMIDÍNICOS

Nucleosídeos são compostos formados por uma base nitrogenada purínica ou pirimidínica ligada a uma pentose. A ligação de um nucleosídeo com o ácido fosfórico forma um nucleotídeo, e a união de vários nucleotídeos forma os ácidos nucleicos. Considerando que os vírus são constituídos por partículas de ácidos nucleicos, foram desenvolvidos estudos no sentido de se descobrirem nucleosídeos com estrutura semelhante à dos existentes nos vírus e que, agindo por mecanismo competitivo, pudessem inibir a replicação do genoma viral e ser utilizados na terapia antiviral. Várias destas substâncias foram descobertas, algumas tendo por base um núcleo pirimidínico e outras um núcleo purínico.

Os nucleosídeos antivirais derivados da pirimidina podem ser divididos em quatro grupos, a saber: nucleosídeos halogenados, nucleosídeos arabinosídeos, nucleosídeos análogos com ação antirretroviral e outros nucleosídeos pirimidínicos.

Nucleosídeos Pirimidínicos Halogenados

São substâncias análogas da timidina, capazes de inibir, *in vitro*, a replicação dos vírus formados por ADN, por competirem com a timidina na formação deste ácido nucleico. Dessa maneira, o ADN formado é defeituoso, dando-se a inibição viral. Sua ação antiviral depende da sua transformação no interior da partícula viral, sofrendo fosforilação por meio de uma timidinaquinase do vírus, que as transforma em substâncias ativas na ADN-polimerase viral. A atividade antiviral desses nucleosídeos ocorre pela especificidade de ação das quinases virais. Apesar desta especificidade, são drogas tóxicas, por agirem da mesma forma no ADN celular, provocando diminuição da multiplicação das células do hospedeiro. A esse grupo de drogas pertencem a idoxuridina, a trifluridina, a brivudina, a sorivudina e outros análogos.

Idoxuridina (IDU)

A idoxuridina ou iododeoxiuridina ou IDU é uma pirimidina iodada ativa, *in vitro*, contra os vírus do tipo ADN, agentes da varíola, vacínia, herpes simples 1, varicela-zóster, citomegalia e polioma. Tem pequena ação contra o vírus herpes simples 2. A droga é potencialmente mutagênica. Por tais motivos, não é mais recomendada para uso sistêmico.

A idoxuridina é de valor comprovado no tratamento tópico da ceratoconjuntivite herpética, mas seu emprego no herpes labial recorrente e no herpes-zóster mostrou-se desprovido de valor. É pouco eficaz no herpes genital. A droga está disponível em nosso meio sob a forma de solução para uso tópico, na especialidade farmacêutica Herpesine® (Nikkho), para aplicações a cada duas ou quatro horas.

Trifluridina (TFT) e Outros Halogenados

A trifluorotimidina, também conhecida como trifluridina e TFT, é um nucleosídeo fluorado que mostrou propriedades antivirais e tóxicas semelhantes à idoxuridina. Seu valor prático é no tratamento tópico da infecção ocular herpética, mas a droga tem sido usada, com bons resultados, no tratamento tópico do herpes simples mucocutâneo resistente ao aciclovir. Não está mais disponível no Brasil. A sorivudina, a brivudina e outros derivados halogenados não são disponíveis no Brasil.

Nucleosídeos Pirimidínicos Arabinosídeos

Os nucleosídeos arabinosídeos são antimetabólitos que mostram atividade contra os vírus ADN, por inibirem a ADN-polimerase. Da mesma maneira que os nucleosídeos pirimidínicos halogenados, por meio da timidinaquinase, são convertidos no interior das células a derivados trifosforilados, que constituem a forma ativa da substância. Por sua ação na ADN-polimerase, podem inibir também o ADN das células do hospedeiro, especialmente as células neoplásicas. Sua ação antiviral e antineoplásica está, provavelmente, relacionada à maior sensibilidade da enzima das partículas virais e células tumorais do que as células normais. Dentre essas drogas, a citarabina é a mais antiga do grupo e para a qual existe maior experiência clínica. Novos nucleosídeos com atividade contra os vírus do grupo herpes e hepatite B foram recentemente sintetizados e encontram-se em estudos sobre a possibilidade de seu uso clínico.

Citarabina

A citarabina, também chamada Ara-C ou citosina-arabinosídeo, é um análogo da citosina-desoxirribosídeo, com propriedades antivirais, *in vitro*, semelhantes às da idoxuridina e da vidarabina. Após sua introdução no organismo, é rapidamente inativada, desaparecendo do sangue cerca de 15 minutos após sua injeção IV. Sua utilidade clínica em viroses sistêmicas é discutível, havendo mesmo relatos de ação nociva em pacientes com zoster disseminado; mas apresenta algum valor em uso tópico na ceratoconjuntivite herpética. O recente emprego da citarabina em pacientes com AIDS apresentando leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma infecção pelo vírus JC, um papovavírus, não revelou eficácia terapêutica. É um medicamento tóxico, causando depressão medular e imunitária e lesões hepática e gastrintestinal. Devido à sua baixa eficácia clínica e à sua toxicidade, a citarabina não é mais recomendada na terapêutica antiviral. Essa droga está disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Aracytin® (Pfizer Pharmacia) e em produtos similares, em ampolas com 100 mg para uso como citostático.

Nucleosídeos Pirimidínicos com Ação Antirretroviral

Alguns nucleosídeos pirimidínicos apresentam atividade contra os retrovírus. São eles: zidovudina, lamivudina, estavudina e emtricitabina. Suas características serão discutidas no capítulo sobre drogas antirretrovirais (Capítulo 29).

NUCLEOSÍDEOS ANTIVIRAIS PURÍNICOS

A ação antiviral dos nucleosídeos purínicos é mais complexa que a dos nucleosídeos pirimidínicos. Sua atividade contra os vírus parece depender da fosforilação intracelular de nucleosídeo a nucleotídeo di ou trifosfato, o qual poderia inibir a síntese do ARN ou a atividade da ADN-polimerase e da ribonucleotídeo-redutase ou, ainda, inibir o ADN viral por incorporar-se a ele. Os nucleosídeos purínicos com ação antiviral são análogos da adenina, análogos da guanosina e análogos da inosina.

Nucleosídeos Análogos da Adenina

Vidarabina

Também conhecida como adenina-arabinosídeo, Ara-A e Vira-A, a vidarabina é um análogo da adenina-desoxirribosídeo, desenvolvida inicialmente como droga antileucêmica. É ativa, *in vitro*, contra os vírus herpes simples, citomegalia, varicela-zóster, vacínia e varíola. Atua inibindo enzimas fundamentais na síntese do ADN. A droga parece agir em outras enzimas celulares, contribuindo para sua toxicidade para o hospedeiro. É recomendada no tratamento da encefalite herpética, do herpes mucocutâneo grave e da varicela e do zóster grave, na dose de 15 mg/kg/dia, administrada por via IV, em dose única diária em gotejamento lento, durante 12 horas. Não é comercializada no Brasil.

Nucleosídos Análogos da Guanosina

Aciclovir

O aciclovir, ou acicloguanosina, é um derivado purínico análogo da guanosina ativo, *in*

vitro, contra os vírus constituídos por ADN, incluindo o herpes simples 1 e 2, hepatite B, varicela-zoster e o vírus Epstein-Barr, mas, na prática clínica, tem ação específica contra os vírus do herpes simples 1 e 2 e contra o vírus varicela-zóster. É pouco ativo contra o vírus citomegálico. Para agir como um inibidor da síntese do ADN viral, o aciclovir deve ser fosforilado a um derivado monofosfato por meio de uma timidinaquinase viral. Esta enzima é três milhões de vezes mais ativa na fosforilação do aciclovir do que as timidinaquinases celulares, o que explica a atividade antiviral específica da droga comparada com seus efeitos sobre células não infectadas. O monofosfato de aciclovir é, posteriormente, transformado em trifosfato por meio de quinases celulares. O trifosfato de aciclovir é um inibidor competitivo da deoxiguanosina e inibe a polimerase viral, bloqueando a replicação do vírus sensível ao impedir o alongamento da cadeia de ADN.

Embora continue a ser um quimioterápico altamente eficaz nas infecções pelos vírus herpes simples e varicela-zóster, vem sendo descrita, com mais frequência, a resistência dos vírus herpes simples ao aciclovir, sobretudo em pacientes com AIDS submetidos previamente à terapêutica com esta droga. A resistência tem sido mais usual em pacientes com herpes simples mucocutâneo e é observada mesmo com o emprego de altas doses do medicamento, que se mostram incapazes de reverter o quadro clínico ou evitar o agravamento das lesões. A resistência é devida a mutações nos genes que codificam a timidinaquinase ou a ADN-polimerase, resultando em enzimas modificadas ou na ausência da timidinaquinase. A alternativa terapêutica consiste no uso do ganciclovir (nem sempre eficaz nestes casos) ou do foscarnet. Fato notável na prática clínica é a observação da manutenção da melhora clínica com o retorno ao uso do aciclovir após o paciente ter sido medicado com o foscarnet. Nestes casos, a terapêutica de manutenção usualmente exige o emprego de altas doses do aciclovir (800 mg, três a cinco vezes ao dia). O aciclovir é administrado por via intravenosa, oral e em uso tópico. Distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, alcançando concentração no sistema nervoso central. Atravessa a barreira placentária, atingindo concentração no feto. É mínima sua passagem para o leite materno, não havendo restrição de seu uso na nutriz. Nos pacientes com insuficiência renal, a droga sofre acúmulo, sendo recomendados, em doentes com insuficiência renal grave, ajustes na sua administração (ver Capítulo 8).

O aciclovir é uma droga de notável utilidade clínica no tratamento das infecções herpéticas, na varicela e no zóster, apresentando alta seletividade de ação contra os vírus e baixa toxicidade para o homem, uma vez que sua ação sobre a ADN-polimerase de células não infectadas por vírus é muito pequena. A droga está indicada nas infecções herpéticas genitais e orolabiais primárias e recorrentes, na encefalite herpética e na infecção pelo vírus varicela-zóster, particularmente em pacientes imunocomprometidos. Na encefalite herpética, o aciclovir é tão eficaz quanto a vidarabina, mas não é superior. No entanto, é, atualmente, a droga de escolha por seus efeitos adversos menos frequentes e menos graves. É também útil na ceratoconjuntivite herpética e nas infecções herpéticas anorretais e perianais. A droga vem sendo utilizada em casos de mononucleose aguda grave e na mononucleose crônica associada com pneumonite intersticial.

No herpes labial recorrente, em pacientes imunocompetentes, a aplicação tópica do aciclovir, sob a forma de creme dermatológico a 5%, ao surgirem os primeiros sinais da infecção, promove o abortamento das lesões ou sua regressão mais rápida. A droga é utilizada aplicando-se uma camada fina do creme nas lesões, cinco vezes ao dia, a cada quatro horas, durante cinco a 10 dias. Nos pacientes com ceratite herpética, o emprego da pomada oftálmica de aciclovir costuma ser eficaz, da mesma maneira que a droga por via oral. Na retinite necrotizante pelo vírus herpes, a terapêutica por via IV é a apropriada, por ser mais eficaz. Também nos casos de encefalite herpética e de herpes disseminado em recém-nascidos ou em pacientes imunocomprometidos, a terapêutica com o aciclovir por via IV é a de escolha. Nestas situações, a droga é usada na dose de 10 mg/kg a cada oito horas, dissolvendo-se a dose de adultos em 50 ml de solução salina (ou volume correspondente nos casos de infecção em crianças) e administrando-se o medicamento gota a gota pelo prazo de 30 a 60 minutos.

Nos pacientes com herpes genital primário, o aciclovir pode ser aplicado por via tópica, oral ou IV, dependendo da gravidade. Nas lesões iniciais, o uso tópico do creme dermatológico cinco vezes ao dia durante cinco a 10 dias frequentemente proporciona a regressão das lesões. Nos casos recorrentes ou mais persistentes, pode ser necessário o uso do aciclovir por via oral, na dose de 200 mg, a cada quatro horas, cinco vezes ao dia (omitindo-se a tomada durante o sono noturno), durante cinco a 10 dias. Nos casos de maior gravidade, que requeiram hospitalização, a droga é administrada por via IV, na dose de 5 mg/kg, a cada oito horas, durante 10 dias. Se o paciente apresenta seis ou mais episódios de recorrência durante o ano, está indicado o tratamento supressivo do herpes genital recorrente na dose de 400 mg, duas vezes ao dia, durante seis meses a um ano. O uso da dose supressiva será instituído após o tratamento do episódio agudo. Essa conduta é, também, recomendada para pacientes com AIDS com herpes simples mucocutâneo que apresentam recorrências. Eventualmente, doses maiores (400 a 800 mg a cada quatro ou seis ou oito horas) poderão ser necessárias no paciente com AIDS, para evitar a recorrência de lesões herpéticas na mucosa oral.

O aciclovir já foi utilizado como profilático da infecção pelo citomegalovírus, em pacientes a serem submetidos a transplantes de órgãos. Entretanto, o ganciclovir e o valganciclovir têm maior eficácia nessa indicação (ver Capítulo 10).

Nos pacientes imunocomprometidos que apresentam varicela ou herpes-zóster, o aciclovir apresenta alta eficácia, usado na dose de 10 mg/kg a cada oito horas, por via IV, durante sete a 10 dias. Também nos pacientes imunocompetentes que apresentam herpes-zóster, o aciclovir por via oral, na dose de 600 a 800 mg, cinco vezes ao dia, durante sete a 10 dias, diminui o surgimento de novas lesões, provoca a rápida involução das lesões já estabelecidas e reduz a duração da neuralgia pós-herpética. Nos casos de encefalite e pneumonite pelo vírus varicela-zoster, a droga deve ser usada por via IV, durante sete a 10 dias, na dose de 10 mg/kg a cada oito horas, sempre se dissolvendo a dose em 50 ml (ou volume equivalente em lactentes) de solução fisiológica de cloreto de sódio, administrada gota a gota pelo prazo de 30 a 60 minutos.

A administração do aciclovir em crianças que entraram em contato íntimo com um caso de varicela tem efeito profilático, mesmo quando administrado no período de incubação tardio, isto é, nove dias após a exposição. Utilizada na dose de 40 mg/kg/dia, fracionada em quatro tomadas, durante cinco dias, a droga evita o surgimento da doença na maioria dos casos, sendo observada, em cerca de 60%, a conversão sorológica.

Mais recentemente, o aciclovir vem sendo indicado para o tratamento de pacientes com mononucleose infecciosa aguda grave, em dose de 10 mg/kg, a cada oito horas, por via IV. Com este esquema terapêutico, a droga provoca redução na duração da febre, da faringite e das manifestações gerais, embora não modifique a evolução das alterações laboratoriais. Administrado por via oral, o aciclovir não se mostra eficaz na mononucleose infecciosa.

Nos pacientes com insuficiência renal, a administração do aciclovir por via IV deve ser ajustada de acordo com o grau da insuficiência renal (ver Capítulo 9). Nos pacientes em hemodiálise, deve ser administrada uma dose suplementar correspondente a 60% da dose normal, após o procedimento dialítico. A droga não é dialisável por diálise peritoneal.

O aciclovir é uma droga bem tolerada e sua toxicidade é rara em doses terapêuticas. Em uso tópico, o medicamento pode causar sensação transitória de queimação. Por via oral, alguns pacientes queixam-se de náuseas, vômitos, cefaleia e diarreia. Por via intravenosa, a droga pode causar irritação local e formação de flebites. Outros efeitos adversos menos comuns incluem cefaleia, náuseas, hipertensão arterial, hematúria e cristalização da substância nas vias urinárias quando administrada de modo rápido. Alguns pacientes podem apresentar manifestações neurotóxicas, com letargia, tremores, confusão mental, delírio, alucinações e convulsões. Tais manifestações são muito raras, sendo mais observadas com o emprego de altas doses ou em pacientes com insuficiência renal e nos transplantados, bem como com o uso simultâneo de metotrexato ou interferon. Têm sido descritas elevação tran-

sitória de uréia, creatinina e transaminases séricas e leucopenia e anemia.

O aciclovir não é teratogênico nem mutagênico e pode ser usado na gestante, sendo, mesmo, recomendado na grávida com infecção herpética estabelecida no momento do parto, com a finalidade de prevenir a infecção herpética neonatal. A droga é utilizada em recém-nascidos e lactentes, mantendo a mesma eficácia e efeitos adversos de indivíduos adultos.

O aciclovir faz parte da RENAME e está disponível em centros de atendimento à saúde no Brasil. É comercializado em produto genérico (Aciclovir®), na especialidade farmacêutica de referência Zovirax® (Glaxo SmithKline) e em medicamentos similares em formulação de comprimidos com 200 mg, frasco-ampola com 250 mg; e em pomada oftalmológica e creme dermatológico. A apresentação injetável contém o aciclovir sob a forma de sal sódico, contendo 26 mg de íon sódio em cada frasco de 250 mg do medicamento.

Pró-Drogas do Aciclovir. Valaciclovir

Devido à pequena absorção do aciclovir por via oral, foram desenvolvidas pró-drogas que apresentam esta absorção aumentada, permitindo o alcance de concentrações sanguíneas mais elevadas do que o aciclovir, ao serem administradas por via oral. Essas pró-drogas são bem absorvidas por via oral, proporcionando níveis séricos do aciclovir cerca de cinco vezes superiores que os do aciclovir convencional, utilizados na mesma dosagem.

O valaciclovir é o éster l-valil do aciclovir, desenvolvido para a administração por via oral. Trata-se de uma pró-droga do aciclovir, que, após administração e absorção por via oral, sofre rápida dissociação na parede intestinal e no fígado, sob a ação de enzimas hidrolíticas, liberando o aciclovir na corrente circulatória.

O valaciclovir está indicado para o tratamento do herpes-zóster, na dose de 1 g três vezes ao dia, durante sete dias. Seu emprego reduz a ocorrência e diminui a duração da neuralgia pós-herpética. Também tem indicação na terapêutica de infecções por vírus herpes simples localizadas na pele e mucosas, incluindo o herpes genital. Nessas infecções, é ministrado na dose de 500 mg, duas vezes ao dia, mantido por cinco a 10 dias. O valaciclovir pode, também, ser indicado para a terapêutica supressiva do vírus herpes simples em pacientes imunodeficientes e na profilaxia do herpes genital recorrente, utilizado na dose de 500 mg, em dose única diária, por tempo prolongado.

O valaciclovir é bem tolerado, sendo pouco frequentes queixas de tonteira, cefaleia, prurido, rinite, náusea, dor abdominal, diarreia e sonolência. Raramente foram descritas neutropenia e alterações de transaminases. Não se observou toxicidade renal, nem cristalúria, com a experimentação com o valaciclovir em seres humanos, mesmo em pacientes imunodeficientes. O valaciclovir está disponível para uso clínico no Brasil na especialidade farmacêutica Valtrex® (Glaxo SmithKline), em cápsulas com 500 mg.

Penciclovir e Fanciclovir

O penciclovir é um análogo acíclico da guanosina que apresenta espectro de ação antiviral, estrutura e metabolismo semelhantes ao aciclovir. Tem ação contra os vírus herpes simples 1 e 2, varicela-zóster e Epstein-Barr. É pequena sua ação contra o vírus citomegálico. Da mesma maneira que o aciclovir, sofre fosforilação por uma enzima timidinaquinase viral e, em seguida, nova fosforilação pelo hospedeiro, formando-se o trifosfato de penciclovir, que é a substância ativa na inibição do ADN viral. Diferentemente do aciclovir, o penciclovir tem uma meia-vida intracelular prolongada e mantém elevada concentração no interior da célula, inibindo a replicação dos vírus herpes em menor tempo de tratamento.

O penciclovir tem pequena biodisponibilidade por via oral (somente 3%), como ocorre com o aciclovir, e só é utilizado por via parenteral ou tópica. Por via parenteral, o penciclovir, administrado na dose de 10 mg/kg/dia, fracionados de 12/12 horas, revela eficácia similar ao aciclovir utilizado na dose de 15 mg/kg/dia, fracionados de 8/8 horas, no tratamento do herpes simples em pacientes imunocomprometidos. Para contornar a pequena biodisponibilidade oral do penciclovir, foi sintetizada uma pró-droga do penciclovir,

um éster denominado fanciclovir. Após sua absorção, sofre a ação de estearases situadas na parede intestinal, sangue e fígado, liberando-se o penciclovir na corrente circulatória. Sua biodisponibilidade por via oral é de 77%, não sofrendo a interferência dos alimentos em sua absorção. O penciclovir é eliminado por via urinária, na maior parte sem sofrer metabolização. Em pacientes com insuficiência renal moderada, com *clearance* da creatinina (CC) entre 30 e 60 ml/min, as doses do fanciclovir devem ser administradas a cada 12 horas; nos pacientes com insuficiência renal grave, com CC abaixo de 30 ml/min, o intervalo entre as doses deve ser de 24 horas. A hemodiálise remove o penciclovir, devendo ser administrada uma nova dose após o processo dialítico.

O fanciclovir é indicado no tratamento do herpes-zóster na dose de 250 mg a 500 mg, três vezes ao dia, durante sete dias. Quando esse esquema é administrado nas primeiras 48 horas de aparecimento da erupção, a droga promove notável redução na duração da neuralgia herpética. No herpes genital primário, o fanciclovir é utilizado com bons resultados na dose de 250 mg três vezes ao dia, durante cinco dias. Em pacientes com herpes genital recorrente, a dose de 250 mg duas vezes ao dia, durante cinco dias é capaz de acelerar a cura das lesões. A droga também é eficaz no tratamento do herpes orolabial na dose de 250 mg duas vezes ao dia. Em pacientes com herpes recorrente, tem sido recomendado o emprego supressivo da droga durante quatro meses.

O fanciclovir apresenta boa tolerância, mas provoca cefaleia de discreta a moderada intensidade em cerca de 19% dos pacientes. Raramente pode causar náuseas, vômitos, diarreia ou insônia. A droga é licenciada no Brasil para o tratamento do herpes-zóster e do herpes simples labial e genital na especialidade farmacêutica de referência Famvir® (Novartis), em comprimidos com 125 mg e 250 mg. Encontra-se também disponível na especialidade farmacêutica Penvir® (Sigma), em comprimidos com 125 mg e 500 mg.

Ganciclovir

O ganciclovir é um nucleosídeo análogo da guanosina com estrutura similar ao aciclovir, ativo contra os vírus do grupo herpes, tendo ação 30 vezes maior que o aciclovir contra o vírus citomegálico. Para exercer sua ação antiviral, o ganciclovir necessita ser fosforilado a monofosfato; porém, diferentemente do aciclovir, a fosforilação do ganciclovir não é dependente de timidinaquinases virais, pois nas células infectadas pelo citomegalovírus, que não possui esta enzima, a fosforilação se faz por uma enzima celular, a deoxiguanosina-quinase. O monofosfato de ganciclovir é, em seguida, metabolizado a trifosfato de ganciclovir, o qual, competitivamente, inibe a ligação da deoxiguanosina com a ADN-polimerase, bloqueando o alongamento do ADN e a replicação viral. O ganciclovir é 100 vezes mais ativo sobre as polimerases virais do que sobre as enzimas de células não infectadas, o que explica sua baixa toxicidade para as células de mamíferos quando usado em doses terapêuticas.

O ganciclovir é ativo contra os vírus herpes simples 1 e 2, varicela-zóster, Epstein-Barr e vírus citomegálico. Cepas do citomegalovírus resistentes à ação do ganciclovir vêm sendo descritas em resultado de mutações do vírus. Alguns desses mutantes com ADN-polimerase modificada mostram resistência cruzada com o cidofovir e o foscarnet.

A administração do ganciclovir se faz por vias IV e oral, mas sua absorção por via oral é muito pequena (4% a 9%), e é necessário o emprego de doses elevadas para ser atingido nível sérico ativo contra os vírus. Este antiviral atravessa a barreira placentária, atingindo concentração no feto e no líquido amniótico, e também no leite materno. Esta última característica farmacocinética não tem relevância maior, pois é pequena a absorção oral pelo lactente; no entanto, os fabricantes recomendam a suspensão da amamentação nas nutrizes que necessitam receber este fármaco. A farmacocinética do ganciclovir em recém-nascidos é similar à de pessoas adultas.

Administrado por via oral, o ganciclovir elimina-se majoritariamente (85%) por via fecal, somente sendo excretado por via renal em 5%, como droga ativa. Mas em pacientes com insuficiência renal, são indicados ajustes na administração, devido à sua toxicidade (ver Capítulo 9). A hemodiálise reduz a concen-

tração do ganciclovir em 50%; por tal motivo, após a sessão dialítica, o paciente deve receber uma dose de 1,25 mg/kg.

O ganciclovir pode, também, ser administrado por via intraocular para o tratamento da retinite citomegálica. A injeção direta no humor vítreo uma ou duas vezes por semana, além do desconforto e inconveniente das repetidas injeções, acompanha-se de elevado risco de descolamento da retina, hemorragia e endoftalmite. Por isso, foi desenvolvida uma formulação de liberação lenta aplicada como um implante ocular que mantém a concentração da droga no humor vítreo por seis a oito meses.

O ganciclovir é indicado no tratamento e na profilaxia de infecções pelo vírus citomegálico, especialmente em pacientes submetidos a transplantes e em pacientes com aids. Como ocorre com outros nucleosídeos antivirais, o ganciclovir atua sobre infecções agudas, ativas, mas não na infecção latente pelo vírus. Sendo assim, em pacientes imunocomprometidos, é comum a recaída do processo infeccioso causado pelo citomegalovírus após a suspensão da droga. Particularmente, é o que ocorre em pacientes com aids, motivo pelo qual se recomenda a manutenção da terapêutica supressiva até que o paciente recupere sua imunidade com o uso de drogas antirretrovirais.

O ganciclovir é ativo na retinite, esofagite, colite, gastrite e hepatite causadas pelo citomegalovírus, sendo especialmente notável sua eficácia nos quadros de retinite citomegálica. É menor sua eficácia na pneumonia e na encefalite causada por este vírus. É usado na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas, por via IV, diluídos em 100 ml (ou quantidade correspondente para doses em crianças) de solução salina ou solução glicosada a 5% e administrado gota a gota durante uma hora. O tratamento é mantido por 14 a 30 dias. Nos pacientes imunocomprometidos, é estabelecido um regime de manutenção, com uma injeção IV em dose diária única de 5 mg/kg, durante cinco a sete dias da semana, até que recupere suas células CD4 para nível superior a 200/mm^3. A apresentação oral é indicada como uma alternativa para o tratamento de manutenção da retinite citomegálica em pacientes imunocomprometidos, após a melhora com a terapia inicial por via IV. A dose recomendada é de 1 g, de 8/8 horas (3 g/dia), mas se acompanha de recaídas frequentes; doses mais elevadas, de 4,5 g a 6 g por dia, em adultos, oferecem melhor resultado na prevenção de recaídas da retinite citomegálica. Deve-se enfatizar a importância da tomada do medicamento junto com uma alimentação. Se, durante o tratamento de manutenção, o paciente apresentar recaída da lesão retiniana, é necessário retornar à administração intravenosa da droga. Apesar da menor toxicidade do ganciclovir oral, a principal dificuldade de sua utilização, além do custo, é a grande quantidade de comprimidos (12 ou mais) que o paciente tem que tomar, junto com a medicação de seu regime terapêutico.

Para a terapêutica da retinite citomegálica, o implante intraocular é colocado no interior do olho por meio de uma cirurgia de curta duração, realizada habitualmente em ambulatório, com anestesia local. Essa modalidade de tratamento é dispendiosa, exige a cirurgia oftálmica a cada seis a oito meses, pode ser causa de complicações oculares, como endoftalmite e descolamento da retina, pode-se acompanhar de retinite contralateral e não evita a localização do vírus em outras partes do organismo. Por outro lado, facilita a manutenção da terapia supressiva, uma vez que o paciente fica desobrigado de receber diariamente o ganciclovir por vias IV ou oral. Ademais, tem a vantagem de evitar a toxicidade sistêmica do ganciclovir.

Nos pacientes com aids que apresentam encefalite ou neurite causadas pelo citomegalovírus e que já receberam tratamento com o ganciclovir, deve-se considerar o uso associado do ganciclovir com o foscarnet. Esta associação também está indicada nos casos de pneumonite pelo vírus. Não existem dados sobre a eficácia do ganciclovir por via oral nestas localizações do vírus citomegálico.

Em pacientes transplantados de fígado, rim, pulmão, coração, medula óssea e pâncreas, o ganciclovir está indicado na prevenção da doença citomegálica. É administrado na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas, por via IV, iniciando no dia do transplante e mantido nesta dose por duas semanas. Em seguida, a dose de 5 mg/kg é administrada uma vez ao dia, du-

rante cinco dias da semana, até 100 a 120 dias após o transplante.

A tolerabilidade ao ganciclovir, em geral, é boa, registrando-se, eventualmente, queixas de náuseas, vômitos e cefaleia com sua administração. Entretanto, é uma droga mielotóxica e pode causar depressão medular com anemia, neutropenia e trombocitopenia. Com a manutenção de doses mais elevadas, provoca atrofia gastrintestinal e manifestações neurotóxicas, com desorientação e psicoses. Foram descritas convulsões em pacientes recebendo, simultaneamente, o imipenem. A droga inibe a espermatogênese. A toxicidade hematológica do ganciclovir é potencializada pela zidovudina, não sendo recomendado o emprego concomitante dessas drogas. A dapsona, o cotrimoxazol, a flucitosina, a pentamidina e o trimetrexato também potencializam o efeito tóxico medular do ganciclovir, sendo necessário o acompanhamento hematológico dos pacientes em uso destas drogas associadas. Associado com a didanosina, o ganciclovir tem sua concentração reduzida e ocorre elevação do nível sérico da didanosina, com correspondente aumento da toxicidade desta droga e diminuição da eficácia do ganciclovir.

O ganciclovir tem propriedades mutagênicas, causando alterações cromossômicas em células de mamíferos, e tem potencialidade carcinogênica. A droga é embriotóxica e teratogênica para animais de laboratório, causando fenda palatina, anoftalmia, microftalmia, hidrocefalia, aplasia de pâncreas e rins e outras anomalias. Por tal motivo, é contraindicada em gestantes e nutrizes. No entanto, não se conhece a potencialidade tóxica do ganciclovir para o feto humano. Relatos do emprego da droga em gestantes com infecção grave pelo citomegalovírus não mostraram efeitos adversos para o concepto.

O ganciclovir não é recomendado em pacientes neutropênicos e com trombocitopenia inferiores a 500 células/mm³ e 25.000/mm³, respectivamente. Devido ao seu efeito citotóxico e potencial ação teratogênica, mutagênica e carcinogênica, expondo o profissional que manipula sua preparação e administração, recomenda-se que a reconstituição do ganciclovir para injeção IV seja feita em local apropriado e por técnico protegido com luvas, máscara, óculos e avental de manga longa. Luvas são, também, recomendadas para o técnico que administrar a medicação.

O ganciclovir consta da RENAME, estando disponível no Brasil na rede pública de atendimento à saúde. É comercializado em formulação para uso IV na apresentação genérica Ganciclovir sódico®, na especialidade farmacêutica de referência Cymevene® (Roche) e em produtos similares em frascos-ampolas com 250 mg e 500 mg. As apresentações para uso por via oral e o implante ocular não são disponíveis no Brasil.

Pró-droga do Ganciclovir. Valganciclovir

O valganciclovir é o éster valina do ganciclovir, uma pró-droga do ganciclovir que apresenta biodisponibilidade por via oral de 60%. Sua absorção por via oral possibilita a obtenção de níveis séricos de ganciclovir próximos dos obtidos com a droga por via IV. Sua absorção é maior ao ser administrado com alimentos, com boa tolerância. Este novo derivado é indicado no tratamento da retinite causada pelo citomegalovírus, na dose de 900 mg a cada 12 horas, por via oral, com alimentos, durante 21 dias. Em indivíduos com aids, é indicada a terapêutica de manutenção, com a dose diária única de 900 mg, sempre com alimentos, até a recuperação do estado imunitário do paciente. O valganciclovir vem sendo utilizado, também, na profilaxia da infecção pelo citomegalovírus em pacientes transplantados, com eficácia similar à apresentação IV e com facilidade de administração (ver Capítulo 10). O valganciclovir é disponível para uso clínico no Brasil, na especialidade farmacêutica Valcyte® (Roche), em comprimidos com 450 mg.

Outros Análogos da Guanosina

O entecavir é um análogo da guanina com ação contra o vírus da hepatite B, e será discutido adiante. O abacavir, com atividade contra o vírus da imunodeficiência humana, será discutido no capítulo sobre drogas antirretrovirais.

Nucleosídeos Análogos da Inosina

Entre os nucleosídeos análogos da inosina com ação antiviral, situam-se a didanosina e a isoprinosina. A didanosina será discutida no capítulo sobre as drogas antirretrovirais, e a isoprinosina não está mais sendo comercializada no Brasil.

NUCLEOTÍDEOS ANTIVIRAIS

Conforme já discutido, a ligação de um nucleosídeo com o ácido fosfórico forma um nucleotídeo, e a união de vários nucleotídeos forma os ácidos nucleicos. Portanto, os nucleotídeos são nucleosídeos fosfonados e é com esta denominação que é conhecida uma importante classe de antivirais que têm uma de suas cadeias abertas, constituindo os nucleosídeos acíclicos fosfonados ou nucleotídeos acíclicos.

Nucleotídeos Acíclicos (Nucleosídeos Acíclicos Fosfonados)

Os nucleosídeos acíclicos fosfonados constituem uma nova classe de nucleosídeos com ação antiviral, sendo ativos contra amplo espectro de vírus, incluindo herpes, pox, adeno, papovavírus e, mesmo, retrovírus. Além de sua ampla ação antiviral, os nucleosídeos acíclicos fosfonados caracterizam-se por sua atividade potente e prolongada, demonstrada, *in vivo*, em modelos animais e no homem. Substâncias dessa classe de antivirais já se encontram disponíveis para uso clínico. São o cidofovir, o adefovir e o tenofovir. Este último, por sua ação sobre os vírus da imunodeficiência humana, será discutido no Capítulo 28, sobre drogas antirretrovirais.

Cidofovir

O cidofovir é um nucleotídeo análogo da citidina, que apresenta potente atividade contra o vírus citomegálico e outros herpesvírus, adenovírus, papilomavírus, hepatite B e poliomavírus. No entanto, sua indicação na prática clínica é dirigida, principalmente, para a infecção por citomegalovírus. Sob a ação de enzimas celulares, o cidofovir transforma-se no difosfato de cidofovir, seu metabólito ativo. Este fármaco pode mostrar-se ativo contra estirpes do vírus citomegálico que se mostrem resistentes ao ganciclovir e ao foscarnet.

Este antiviral é pouco absorvido por via oral, necessitando ser administrado por via IV, para sua ação nos tecidos. O cidofovir é nefrotóxico, podendo causar lesões nas células tubulares. Essa ação tóxica é dose-dependente e é diminuída pelo uso concomitante de probenecida. Contudo, o emprego desse antiviral deve ser acompanhado com exames repetidos da função renal, recomendando-se a dosagem da ureia e creatinina, pelo menos a cada 15 dias, e exames seriados do sedimento e determinação de proteína na urina. A droga é contraindicada em pacientes com insuficiência renal. Neutropenia (15% dos casos), neuropatia periférica, distúrbios gastrintestinais e erupção maculopapular podem ocorrer pelo uso da probenecida.

O cidofovir pode, também, ser injetado intravítreo no tratamento da retinite citomegálica; no entanto, pode ser causa de uveíte grave e causar hipotonia ocular em até 4% dos enfermos utilizando a dose de 20 mcg. A redução da dose diminui este paraefeito, mas também diminui a eficácia do tratamento.

O cidofovir é utilizado em pacientes com retinite pelo citomegalovírus, mostrando-se a alternativa terapêutica nos que apresentam intolerância ou falha terapêutica com o ganciclovir e o foscarnet. Bons resultados são obtidos com o emprego da dose de 5 mg/kg, dissolvida em solução salina a 0,9% (100 ml, em adultos), via IV, gota a gota, durante uma hora, administrados uma vez por semana, durante duas semanas (indução). Em seguida, o medicamento é administrado na dose de 5 mg/kg a cada 15 dias (manutenção). O uso concomitante de probenecida por via oral (2 g, três horas antes da infusão intravenosa, e mais duas doses de 1 g, duas horas e seis horas após a infusão da droga) diminui a nefrotoxicidade, manifestada por proteinúria (em até 23% dos casos) e elevação de creatinina sanguínea. É recomendável hidratação forçada do paciente medicado com o cidofovir intravenoso, pela administração de um litro de solução salina infundido uma ou duas horas antes de receber a droga.

Uma recente apresentação tópica do cidofovir a 3%, em dermovan, um veículo com propilenoglicol, vem sendo utilizada com sucesso no tratamento do molusco contagioso em pacientes com aids. A preparação deve ser mantida em refrigerador e é aplicada nas lesões uma vez ao dia, cinco dias da semana, durante oito semanas.

Nos pacientes que apresentam elevação da concentração da creatinina em 0,3 ou 0,4 mg% acima do seu nível prévio, a dose do cidofovir deve ser reduzida para 3 mg/kg. Se a elevação for superior a 0,5 mg%, o medicamento deve ser suspenso. É indicada a dosagem da creatinina 48 horas antes de o paciente ser medicado com este antiviral.

O cidofovir mostrou propriedades embriotóxicas em animais, não se conhecendo sua ação em fetos humanos. A droga não é recomendada em gestantes, exceto se o benefício de sua administração justificar os riscos deste uso. Em nutrizes, é recomendável suspender a amamentação.

O cidofovir encontra-se disponível nos EUA e na Europa com o nome de fantasia Vistide® (Gilead Sciences), em ampolas para uso IV, com 5 ml contendo 375 mg, indicado no tratamento da retinite pelo citomegalovírus. É previsto seu lançamento comercial no Brasil.

Adefovir

O adefovir é um nucleotídeo análogo da adenosina, que apresenta atividade contra o citomegalovírus, os vírus herpes e outros vírus constituídos por ADN, mas que vem sendo utilizado, principalmente, na terapia da infecção pelo vírus da hepatite B. Suas características serão discutidas adiante, junto com as drogas ativas contra os vírus da hepatite.

Outras Drogas Ativas contra Vírus Herpes

Foscarnet

O foscarnet (ou foscarneto) é o sal trissódico do ácido fosfonofórmico, apresentando atividade antiviral contra os vírus do grupo herpes e os retrovírus. A droga tem o potencial de quelar íons metálicos divalentes, como o cálcio e magnésio, para formar compostos estáveis quimicamente. O foscarnet age como um inibidor da ADN-polimerase dos vírus herpes simples 1 e 2 e do citomegalovírus e inibe a transcriptase reversa do HIV (vírus da imunodeficiência humana). Nas doses terapêuticas, a droga pouco interfere na ADN-polimerase celular, daí sua baixa toxicidade para o homem. O foscarnet não necessita de ativação de timidinaquinases ou outras enzimas, mostrando-se eficaz mesmo contra cepas mutantes de vírus herpes deficientes em timidinaquinase. Dessa maneira, o foscarnet pode tornar-se ativo contra estirpes do vírus citomegálico e vírus herpes simples resistentes ao ganciclovir e aciclovir, respectivamente.

Esse antiviral é pouco absorvido por via oral (menos de 20% da dose). É utilizado por via tópica, no tratamento do herpes labial e genital, e mostra-se eficaz por via IV em infecções herpéticas prolongadas em pacientes com aids e na retinite por citomegalovírus (CMV). A droga não tem boa eficácia na pneumonite, nem na gastrenterite pelo CMV. O foscarnet foi ensaiado em pacientes com aids e o complexo relacionado com a aids, tendo sido verificada em vários pacientes a negativação da viremia pelo HIV. A dificuldade prática dessa indicação do foscarnet é a necessidade de seu uso por via IV.

Em pacientes com aids e retinite pelo citomegalovírus, o foscarnet é utilizado na dose de 60 mg/kg, repetida a cada oito horas, por via IV, durante 14 dias. Alguns estudos mostram eficácia semelhante quando administrado na dose de 90 mg/kg a cada 12 horas. Em seguida, é usado em tratamento de manutenção, na dose diária de 60 a 90 mg/kg, durante os sete dias da semana. Em infecções graves pelo vírus herpes simples resistente ao aciclovir, ou quando existe contraindicação ao uso deste antiviral, o foscarnet tem sido utilizado na dose de 40 a 60 mg/kg por dose, repetida a cada oito horas, por via IV, durante 16 a 30 dias. Em seguida, o paciente deve permanecer em terapêutica de manutenção com o aciclovir ou o foscarnet. A administração do foscarnet por via intravenosa pode ser feita em veia central ou periférica, em gotejamento lento, durante, pelo menos, uma hora. Ao ser administrado por uma veia periférica, recomenda-

se a instalação de um tubo em Y e a perfusão concomitante de meio litro (em adultos) de soro glicosado a 5% ou solução de cloreto de sódio a 9%, a fim de evitar a irritação local da veia e minimizar a nefrotoxicidade.

Os efeitos adversos observados com o uso do foscarnet manifestam-se por cefaleia, alucinações, tremores, lassidão, náuseas, vômitos, anemia e convulsões. Leucopenia é rara. Devido à ação química, a droga eliminada pela urina provoca com alguma frequência irritação da glande e pênis ou da vulva, manifestada por ardência e até formação de ulceração. Por tal motivo, recomenda-se lavar o órgão genital com água após a micção. É frequente a hipocalcemia nos pacientes que utilizam doses superiores a 90 mg/kg/dose. Esse efeito pode causar tremores, crises de hipertonia muscular (tetania), parestesias, convulsões e arritmia, especialmente se a administração da dose é feita de modo rápido. Hipofosfatemia e hipomagnesemia são, também, observadas. Habitualmente essas alterações respondem à administração dos íons por via oral, sendo recomendada a prescrição preventiva de cálcio durante o uso do foscarnet (o correspondente a 1,0 g/dia de cálcio ionizável em adultos). Nos pacientes que apresentam tetania, está indicado o gluconato de cálcio por via IV (10 ml de gluconato de cálcio a 10%). Uma apresentação lipossomal do foscarneto encontra-se em avaliação clínica, constatando-se que impede a hipocalcemia e a hipofosfatemia.

O foscarnet é nefrotóxico, surgindo lesão renal importante em 20% a 50% dos pacientes, com lesão tubular aguda, caracterizada por elevação da creatininemia, proteinúria discreta e sedimento urinário pouco alterado. A lesão renal retorna à normalidade após duas a quatro semanas da interrupção da droga e pode ser diminuída pela hidratação forçada do paciente no pré-tratamento e durante o uso da droga. A infusão de soro fisiológico (solução salina), em doses diárias de dois a três litros, com a administração do foscarnet reduz a ocorrência e a gravidade da lesão renal. Os pacientes em uso desse antiviral devem realizar dosagem de ureia, creatinina, cálcio, potássio, fósforo e magnésio duas vezes por semana e hemograma semanalmente. Alguns pacientes apresentam vômitos intensos, de difícil controle, podendo ser necessária a suspensão da droga.

Em pacientes com insuficiência renal, a dose do foscarnet deve ser ajustada. A bula do produto recomenda que, em indivíduos com *clearance* da creatinina (CC) superior a 1,5 ml/kg/min, a dose seja normal (60 mg/kg/dose, repetida de 8/8 horas; ou 90 mg/kg/dose, repetida a cada 12 horas). Quando o CC situar-se em 1,0 ml/kg/min, a dose por vez será de 40 mg/kg, a cada oito horas, ou 70 mg/kg, a cada 12 horas; se o CC for de 0,7 ml/kg/min, a dose por vez será de 30 mg/kg, a cada 8 horas, ou 60 mg/kg, a cada 12 horas; quando o CC for de 0,5 ml/kg/min, a dose por vez será de 20 mg/kg, a cada oito horas, ou 55 mg/kg a cada 12 horas. A hemodiálise retira 50% da dose do medicamento, sendo recomendada uma nova dose de 60 mg/kg após cada diálise.

O foscarnet está liberado para uso clínico na terapêutica da retinite citomegálica e do herpes simples refratário ao aciclovir. É apresentado comercialmente com o nome Foscavir® (AstraZeneca), sob a forma de sal sódico para uso IV, já preparado na diluição de 24 mg/ml em frascos com 250 ml (6,0 g). No Brasil, é disponível nos centros de atendimento a pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e aids.

Fomivirsen

O fomivirsen é um nucleotídeo fosforotiotado que mostra atividade inibitória sobre o vírus citomegálico (CMV), impedindo sua multiplicação por meio de um mecanismo genético, diferenciado das drogas antivirais disponíveis contra este vírus. O fármaco é 30 vezes mais potente contra o CMV do que o ganciclovir, e é ativo contra os vírus que se mostram resistentes a este nucleosídeo. Não há resistência cruzada entre o fomivirsen e os nucleosídeos antivirais.

Administrado por via IV, o fomivirsen não atinge concentração ativa contra o CMV situado na retina, e, portanto, é desprovido de valor por esta via na terapia da retinite causada pelo vírus. Por isto, o fomivirsen foi formulado para a administração intravítreo, permanecendo com ação local contra o CMV por cerca

de 10 dias, eliminando-se do olho por difusão sistêmica e metabolização enzimática.

O fomivirsen é indicado no tratamento local da retinite causada pelo citomegalovírus em pacientes infectados pelo HIV que não possam receber o tratamento com nucleosídeos antivirais ou em enfermos nos quais o vírus tenha demonstrado resistência a estas drogas. Não tem ação na retinite no olho contralateral, e é necessária a injeção intravítreo nos dois olhos se houver o comprometimento bilateral.

O tratamento é realizado em uma fase de indução, na qual o medicamento é injetado intravítreo na dose de 330 mcg (0,05 ml), no primeiro dia, e duas semanas após; e uma fase de manutenção, na qual a dose referida é injetada uma vez a cada quatro semanas. A droga pode causar efeitos adversos locais em até 25% dos enfermos, sob a forma de inflamação intraocular (irite, vitreíte), mais comuns no período de indução. Nestes casos está indicado o uso de corticosteroides tópicos. Diminuição da acuidade visual, aumento da pressão intraocular, hemorragia conjuntival e retiniana, alteração de visão de cores, fotofobia, opacidade do vítreo, maculopatia e outras complicações oculares podem ocorrer.

O fomivirsen foi licenciado nos EUA para o tratamento da retinite causada pelo citomegalovírus, sob o nome Vitravene® (Novartis). Pode ser disponível em nosso país pelas empresas distribuidoras de medicamentos, apresentado em ampolas com 0,25 ml contendo 6,6 mg/ml.

DROGAS ATIVAS CONTRA VÍRUS RESPIRATÓRIOS

Serão apresentadas, aqui, as substâncias antivirais que têm ação sobre o vírus influenza. A ribavirina, que tem eficácia sobre o vírus sincicial respiratório, será discutida a seguir, junto com as drogas ativas contra os vírus da hepatite.

DROGAS ATIVAS CONTRA O VÍRUS *INFLUENZA*

Amantadina, Tromantadina e Rimantadina

A amantadina ou adamantanamina é uma amina com estrutura simétrica, que apresenta propriedade de inibir o vírus *Influenza* A, *in vitro* e *in vivo*. Em altas concentrações, impossíveis de serem utilizadas na clínica, exerce efeito inibidor também sobre os vírus influenza B, parainfluenza, rubéola e sincicial respiratório. A droga não tem ação virucida e seu mecanismo de ação é o de interferir na penetração do vírus na célula do hospedeiro ao se ligar à proteína M2 do vírus.

O cloridrato de amantadina é bem absorvido por via oral, eliminando-se por via urinária lentamente, sem sofrer metabolização. A droga provoca efeitos secundários manifestados por insônia, tremores, zumbidos, excitabilidade, ataxia e confusão mental. Em pacientes com insuficiência renal, determina confusão mental grave, alucinações, depressão, convulsões, letargia e coma, devendo ter sua dose reduzida. Eventualmente, relatam-se náuseas e vômitos com o seu uso. É teratogênica para animais de laboratório, sendo contraindicada na gestante.

A amantadina está indicada, sobretudo, na profilaxia da gripe pelo vírus influenza A em épocas de epidemias, sendo controvertida sua ação terapêutica uma vez estabelecida a infecção viral. É possível, porém, que exerça algum efeito benéfico se administrada precocemente ao início da sintomatologia. Seu uso é particularmente indicado em pessoas idosas e crianças e em pacientes imunocomprometidos, embora seja menor a eficácia neste último grupo de indivíduos. O medicamento é administrado profilaticamente na dose, em adultos, de 200 mg/dia, em uma única tomada diária pela manhã, durante cinco a seis semanas. Para crianças, a dose é de 4 a 8 mg/kg/dia. Para uso terapêutico, a dose é de 200 mg/dia, em dose única ou fracionada de 12/12 horas, mantida por três a cinco dias. Em pacientes idosos, é prudente utilizar a dose de 100 mg/dia; nos enfermos adultos com insuficiência renal leve, moderada e grave, a dose de 100 mg deve ser administrada a cada dois, três e sete dias, respectivamente. O cloridrato de amantadina está disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Mantidan® (Eurofarma), em comprimidos com 100 mg.

A rimantadina é um composto relacionado com a amantadina e também utilizada sob a forma de cloridrato. Seu espectro de ação é o

mesmo da droga anterior, verificando-se que, em altas doses, é ativa não só sobre o vírus da *Influenza* A (gripe), como também sobre os *Influenza* B, parainfluenza e sincicial respiratório. Na prática clínica, contudo, somente é ativa contra o vírus *Influenza* A. Não é comercializada no Brasil.

A tromantadina é um derivado da amantadina com potente atividade contra os vírus herpes simples tipo 1, mas desprovida de ação contra os vírus herpes simples tipo 2. É utilizada em aplicação tópica, sob a forma de gel, no tratamento do herpes labial. Mostra eficácia similar ao uso tópico do aciclovir, acelerando a regressão do prurido e das lesões vesiculares, especialmente com o seu emprego logo ao início das manifestações do herpes. É empregada localmente em aplicações do gel, três a cinco vezes ao dia. A droga pode causar alergia de contato e lesões eczematosas em cerca de 5% dos pacientes que a utilizam. A tromantadina é comercializada no Brasil sob a forma de gel, na especialidade farmacêutica Herpex® (Pfizer Pharmacia).

Inibidores de Neuraminidase. Zanamivir e Oseltamivir

Os vírus *Influenza A* e *B* são os causadores da gripe humana. O vírus *Influenza A* pode, eventualmente, sofrer alterações drásticas em sua composição antigênica e produzir um novo subtipo com alto potencial patogênico, para a qual as populações humanas não teriam nenhuma imunidade prévia. Essas grandes alterações antigênicas podem ocorrer quando estão presentes condições favoráveis, que envolvem o contato entre seres humanos, aves domésticas (*Influenza* aviária ou "gripe do frango") e porcos (*Influenza* suína), possibilitando infecções simultâneas (co-infecção) e a troca de material genético entre subtipos do vírus *Influenza A* de origem humana e animal.

Os vírus *Influenza* têm, em sua estrutura superficial, espículos constituídos por glicoproteínas com atividade de hemaglutinina e de neuraminidase (ou sialidase). A hemaglutinina promove a ligação do vírus a receptores contendo ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) presentes na superfície das células do trato respiratório. Essa proteína é o principal alvo dos anticorpos (e, portanto, das vacinas contra a gripe), mas é muito variável com as cepas do vírus. A neuraminidase rompe o ácido siálico. Após a penetração dos vírus e sua replicação, as novas partículas virais resultantes da multiplicação nas células ficam recobertas de ácido siálico e, se assim permanecessem, a hemaglutinina faria com que aglutinassem na parede da célula e entre si. Se isso ocorresse, o vírus não poderia infectar novas células. Isso não acontece porque a neuraminidase rompe o ácido siálico, facilitando a liberação das novas partículas virais da célula do hospedeiro e impedindo a agregação dos vírus entre si. Além disso, a enzima evita a inativação do vírus pelo muco respiratório e facilita a disseminação do vírus pela árvore respiratória. A neuraminidase é, portanto, fundamental para a sobrevivência e difusão dos vírus *Influenza*.

Ao contrário da hemaglutinina, a neuraminidase é bastante estável e conserva sua sequência de proteínas nas diferentes estirpes do vírus *Influenza*. Este fato tem importância porque possibilita que drogas que mimetizem o ácido siálico possam inibir competitivamente a neuraminidase de vários mutantes dos vírus *Influenza* A e B. Foi com base nessa observação que foram desenvolvidas substâncias análogas do ácido siálico que inibem a neuraminidase viral. A droga inicialmente produzida não tinha especificidade de ação contra a enzima dos vírus; logo, porém, surgiram substâncias com ação específica contra a neuraminidase viral, o zanamivir e o oseltamivir.

O zanamivir foi o primeiro inibidor da neuraminidase introduzido para o tratamento e a profilaxia da infecção pelos vírus influenza. Diferentemente da amantadina e da rimantadina, o zanamivir contém o crescimento e a disseminação tanto dos vírus *Influenza* A como dos B e é ativo contra diferentes estirpes do vírus que sofreram mutação em sua hemaglutinina. O zanamivir não é absorvido por via oral e, por via IV, é rapidamente eliminado por via renal, não mantendo concentração nos tecidos. A tolerabilidade do zanamivir é considerada boa, ocorrendo efeitos adversos em alguns pacientes, manifestados por tosse, náuseas, vômitos, cefaleia, broncoespasmo, congestão nasal e sinusite.

O zanamivir é indicado no tratamento e profilaxia da infecção pelos vírus *Influenza* A e B, administrado sob a forma de inalação oral por meio de um aparelho apropriado denominado "Diskhaler", que libera a dose de 10 mg. Na profilaxia da gripe, em períodos de surtos ou epidemias, é feita uma inalação uma vez ao dia, durante quatro semanas, indicado sobretudo em idosos e em crianças com alterações imunitárias. No tratamento da gripe, a droga é administrada na dose de 10 mg (em duas inalações de 5 mg), em adultos e crianças acima de 12 anos de idade, duas vezes ao dia, durante cinco dias. O zanamivir é disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Relenga® (BMS), apresentado em inaladores (*diskhaler*) contendo 5 mg/dose.

O oseltamivir é, também, um inibidor da neuraminidase. Trata-se de uma pró-droga com elevada biodisponibilidade oral do oseltamivir carboxilato, um composto carboxílico com potente atividade inibitória sobre os vírus influenza e conhecido inicialmente pelas siglas GS 4071 e RO 64-0802. O GS 4071 age como competidor da neuraminidase dos vírus *Influenza* A e B, apresentando potência inibitória três a seis vezes maior do que o zanamivir. Sua ação ocorre mesmo nos vírus influenza mutantes, sem causar alterações imunogênicas nas partículas virais.

O oseltamivir foi desenvolvido como pró-droga para melhorar o perfil farmacocinético da substância original. Após a absorção, o oseltamivir é convertido por meio de enzimas hepáticas. Os alimentos não interferem de maneira significativa na absorção do oseltamivir. Distribui-se pelos tecidos orgânicos, atingindo elevada concentração no tecido pulmonar, traqueia, ouvido médio, mucosa respiratória e fígado. Mantém concentração nas vias respiratórias por 24 horas, apresentando nível no tecido pulmonar 30 vezes maior que o do plasma após este prazo. Não atinge concentração no sistema nervoso central. Elimina-se, por via renal, como droga ativa. Em pacientes com insuficiência renal grave, com *clearance* da creatinina inferior a 30 ml/min, é recomendada a redução da dose do oseltamivir. Não provoca interações com outros fármacos, exceto com a probenecida, que aumenta sua concentração e tempo de circulação por interferir na secreção tubular. No entanto, esta interação não tem maior significado clínico.

O oseltamivir é indicado no tratamento e profilaxia da gripe causada pelos vírus *Influenza* A e B. A droga reduz as manifestações clínicas da gripe em até dois dias, sobretudo se administrada até 60 horas após o início da sintomatologia. Ademais, diminui as complicações da gripe, manifestadas por bronquite, sinusite e pneumonia. É recomendado na dose de 75 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias, em pacientes acima de 12 anos de idade. Em crianças com menos de 15 kg, a dose por vez é de 30 mg, tomada duas vezes ao dia; naquelas com o peso entre 16 e 23 kg, a dose por vez é de 45 mg; naquelas com 24 a 60 kg, a dose é de 60 mg, de 12/12 horas; naquelas com peso acima de 40 kg, a dose é similar à do adulto. Ainda não existem dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da droga em gestantes e nutrizes. Nos pacientes com insuficiência renal grave, a dose deve ser reduzida para 75 mg, em dose única diária por cinco dias.

A introdução de um vírus influenza modificado em uma região onde os indivíduos sejam susceptíveis pode desencadear uma epidemia, principalmente se as condições forem favoráveis. Até o momento, não foram relatados casos em seres humanos da *influenza aviária*, mas o oseltamivir foi indicado para o tratamento desta, caso ocorra.

Utilizado em contactantes intradomiciliares de casos de influenza, o oseltamivir exerce efeito preventivo em cerca de 89% dos casos. Como profilático, a dose é de 75 mg, uma vez ao dia, durante sete dias.

A tolerabilidade do oseltamivir é considerada boa, não sendo uma droga tóxica. Alguns pacientes referem distúrbios gastrintestinais, com náuseas, vômitos e diarreia. A ingestão do medicamento junto com alimentos reduz os paraefeitos. Este antiviral está disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Tamiflu® (Roche), em comprimidos com 75 mg de fosfato de oseltamivir.

DROGAS ATIVAS CONTRA OS VÍRUS DA HEPATITE

Nenhuma droga antiviral é indicada para o tratamento das hepatites agudas. Nas hepatites crônicas causadas pelos vírus B e C,

alguns medicamentos vêm sendo indicados, mas é necessário maior tempo de estudo para a avaliação de sua eficácia e segurança de uso em longo prazo. As drogas ativas contra os vírus de hepatites o são também contra outros vírus e, eventualmente, têm outras indicações clínicas.

NUCLEOSÍDEOS

Ribavirina

A ribavirina é um nucleosídeo sintético análogo da guanosina. Apresenta amplo espectro de ação antiviral, mostrando-se ativa tanto sobre vírus ADN como sobre vírus ARN, incluindo mixovírus, paramixovírus, arenavírus, retrovírus, herpesvírus, poxvírus, flavivírus e adenovírus. Seu mecanismo de ação é o de inibir a síntese de proteínas e do ARN ou ADN virais, sendo, inicialmente, fosforilada a derivados mono, di e trifosfatos por enzimas da célula hospedeira. Inibe a ARN-polimerase do vírus influenza sem inibir a mesma enzima nas células; no vírus da vacínia, produz a formação de partículas virais incompletas. A ribavirina é, particularmente, ativa contra o vírus sincicial respiratório. Recentemente, mostrou-se capaz de inibir o vírus da hepatite C e a replicação do HIV em culturas de linfócitos.

A ribavirina é absorvida por via oral, distribuindo-se pelo organismo e sofrendo concentração nas hemácias. Atravessa pouco a barreira hematoencefálica, sendo baixa sua concentração liquórica. Por via oral é, também, baixa sua concentração nas secreções das vias respiratórias. Por tal motivo, a droga é empregada sob a forma de aerossol, para o tratamento da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório. Sofre metabolização intracelular, eliminando-se com seus metabólitos na urina.

As evidências virológicas e clínicas sobre a eficácia da ribavirina no tratamento de sarampo, hepatites A e B, varicela-zóster, *Influenza* A e B e infecção pelo HIV são conflitantes com sua ação *in vitro*. Atualmente, a indicação aprovada da ribavirina restringe-se ao tratamento da febre de Lassa, por via oral ou IV, da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças, sob a forma de aerossol, e a hepatite C crônica, em associação com interferon. Estudos clínicos vêm demonstrando resultados promissores em pacientes com febres hemorrágicas causadas por arbovírus e em pacientes com pneumonite pelo vírus do sarampo. Ao contrário, recentes estudos multicêntricos não revelaram eficácia sustentada da ribavirina nos parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos em pacientes infectados pelo HIV.

Em pacientes com sarampo grave com pneumonite, a ribavirina é recomendada por via intravenosa, na dose inicial de 35 mg/kg/dia, durante dois dias e, em seguida, 20 mg/kg/dia, fracionados de 8/8 horas, durante uma semana.

Na febre de Lassa, uma infecção causada por arenavírus que ocorre na África, a ribavirina é recomendada por via oral na dose inicial, em adultos, de 2 g, seguida de 1 g por dia, dividido em três ou quatro tomadas, durante 10 dias. Por via intravenosa, administra-se a dose inicial de 2 g seguida de 1 g, a cada seis horas, durante quatro dias, e depois 1 g, a cada oito horas, por mais seis dias. A ribavirina já foi utilizada com bom resultado em infecção acidental pelo vírus Sabiá, também um arenavírus, empregada por via intravenosa, na dose inicial de 30 mg/kg, seguida da dose de 15 mg/kg, a cada seis horas durante quatro dias, e depois na dose de 7,5 mg/kg, três vezes ao dia, por mais seis dias.

No tratamento de infecções pelo vírus sincicial respiratório, a ribavirina é empregada em aerossol, preferencialmente por meio de máscara de oxigênio, na diluição de 20 mg/ml. Para esta indicação, a droga é apresentada em frascos com 100 ml, contendo 6 g, para ser diluída em 200 ml de água destilada, dando a concentração final de 20 mg/ml. O aerossol de ribavirina deve ser aplicado por 12 a 18 horas por dia, durante três a sete dias. Para a eficácia do tratamento, o fármaco deve ser dado ao início dos sintomas clínicos. Este mesmo tratamento é recomendado para infecções pelo vírus influenza. A administração da ribavirina por via IV em pacientes transplantados que desenvolveram pneumonia pelo vírus sincicial respiratório não mostrou bons resultados e foi causa de hemólise grave em alguns pacientes.

Mais recentemente, a ribavirina vem sendo utilizada em pacientes com hepatite pelo

vírus C, empregada por via oral, na dose de 15 mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas ao dia, mantidas por tempo prolongado de seis meses a um ano. A droga promove a melhora clínica e redução dos níveis de transaminases séricas, mas ocorre a recaída das manifestações com a suspensão do tratamento. Melhores resultados são obtidos com a associação da ribavirina com interferon alfa (3 MU, três vezes por semana) ou interferon peguilado, uma vez por semana. Em pacientes com hepatite B crônica, a ribavirina isolada não mostrou bons resultados, havendo negativação do Hbs Ag em poucos pacientes tratados (Fried e cols.).

A toxicidade da ribavirina por aerossol é pequena. Entretanto, é importante que a droga não seja administrada em respiradores mecânicos, pois pode haver a precipitação do produto nas válvulas e na tubulação, causando o mau funcionamento do aparelho. Deterioração da função pulmonar tem sido descrita com o emprego de doses elevadas por tempo prolongado. Por via oral, pode haver queixas de náuseas, vômitos e dor epigástrica. Anemia, leucopenia e elevação de transaminases séricas podem ocorrer com o uso prolongado do medicamento. Erupção maculopapular é descrita com o uso da droga. A ribavirina é mutagênica e teratogênica para animais de laboratório e não deve ser empregada na gestante.

A ribavirina é apresentada, em nosso país, sob a forma de cápsulas com 100 mg e 250 mg, na especialidade farmacêutica de referência Virazole® (UCI-Farma), e em produtos similares. Não existe apresentação injetável da droga no Brasil.

Entecavir

O entecavir é um análogo da guanosina com ação contra o vírus da hepatite B, atuando sobre a ADN-polimerase viral. Absorvido por via oral com elevada biodisponibilidade, este antiviral tem meia-vida prolongada de 60 horas. Foi aprovado, recentemente, para o tratamento da hepatite B crônica, por sua ação sobre o vírus, baixo potencial de desenvolver resistência e inocuidade que vem demonstrando para seres humanos. Tem mostrado atividade contra cepas do vírus resistentes à lamivudina. O entecavir só está aprovado para uso em adultos, não se conhecendo a segurança de seu uso em gestantes e nutrizes. No tratamento da hepatite B crônica, é recomendado na dose única diária de 0,5 mg e 1 mg, tomada fora da alimentação (uma hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos) por tempo indeterminado, não inferior a dois anos. Efeitos adversos registrados incluem náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e tonteira. O entecavir foi lançado com o nome Baraclude® (Bristol-Myers Squibb), em comprimidos com 0,5 mg e 1 mg e solução de uso oral com 0,25 mg/5 ml, e já é disponível no Brasil.

Lamivudina

A lamivudina é uma droga com atividade contra o vírus da hepatite B e também contra o HIV. Suas características serão desenvolvidas no Capítulo 28, sobre drogas antirretrovirais. O vírus da hepatite B desenvolve resistência com certa frequência à lamivudina utilizada isoladamente.

NUCLEOTÍDEOS

Adefovir

O adefovir é um nucleotídeo análogo da adenosina, que apresenta atividade contra o citomegalovírus, os vírus herpes e outros vírus constituídos por ADN, mas que vem sendo utilizado, principalmente, na terapia da infecção pelo vírus da hepatite B (hepadnavírus). De maneira similar ao cidofovir, o adefovir não depende da fosforilação inicial por quinases virais para exercer sua atividade antiviral. A droga é fosforilada para sua forma ativa por enzimas celulares, podendo, assim, exercer ação contra os vírus que se mostram resistentes ao aciclovir por modificação em sua timidinaquinase. Ao lado de suas propriedades antivirais, o adefovir vem mostrando ação anti-inflamatória, promovendo a melhora de quadros de artrite, por mecanismo desconhecido. O adefovir é utilizado na terapêutica sob a forma de um éster que possibilita sua melhor absorção por via oral, atuando como pró-droga, o adefovir dipivoxil. Este fármaco tem biodisponibilidade de 59% por via oral, não sendo afetada pela ingestão de alimentos. Uma

vez absorvido, rapidamente libera a substância ativa, o adefovir, que se distribui pelo organismo. É eliminado por via renal, sob forma ativa e de metabólitos. Sua meia-vida é de cerca de sete horas. Não se conhece a segurança de seu uso em gestantes, nem sua passagem para o leite materno. Em pacientes com insuficiência renal moderada, é recomendado que o intervalo entre as doses seja de 48 horas e, nos pacientes com insuficiência renal grave, que este intervalo seja de 72 horas.

O adefovir dipivoxil apresenta notável atividade contra o vírus da hepatite B, possivelmente maior do que a lamivudina, acompanhado de boa tolerabilidade. Seu emprego não modifica o curso clínico da hepatite aguda, mas demonstra eficácia na hepatite B crônica. A droga é recomendada na dose diária de 10 mg, em dose única, para adultos. Em ensaios com diferentes doses, o adefovir dipivoxil foi capaz de suprimir a replicação do vírus da hepatite B e possibilitar a soroconversão com formação de anti-HBe em número expressivo de enfermos. O tratamento é prolongado por não menos que um ano. O adefovir dipivoxil mostrou atividade contra o vírus da hepatite B resistente à lamivudina. O adefovir dipivoxil está disponível no Brasil, na especialidade farmacêutica Hepsera® (Glaxo SmithKline), em comprimidos com 10 mg.

INIBIDORES DE PROTEASE DO VÍRUS HEPATITE C

Recentemente, dois inibidores de protease do vírus C da hepatite, o boceprevir e o telaprevir, foram incorporados ao tratamento de portadores de infecção crônica por esse vírus. O telaprevir é recomendado para pacientes com cirrose hepática compensada e para pacientes que não responderam ao tratamento prévio com ribavirina e interferon peguilado. O boceprevir deve ser considerado para pacientes com fibrose avançada, de acordo com critérios individuais de avaliação. Ambos os medicamentos são administrados por via oral e sua indicação deve ser realizada por especialistas em hepatites.

As diretrizes recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C foram revistas em 2013 e estão descritas no Suplemento 2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite Viral C e Coinfecções, Brasília, outubro de 2013, disponível na internet em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-hepatite-c-suplemento-2013.pdf.

DROGAS ATIVAS CONTRA OS VÍRUS DA RAIVA

A raiva era considerada uma doença inexoravelmente fatal uma vez manifestada clinicamente. O tratamento dos enfermos se constituía em cuidados higiênicos, ambiente tranquilo, oxigenação, hidratação e sedação. Alguns relatos na literatura médica de recuperação de pacientes foram motivos de dúvidas, considerando a pouca clareza das informações. Recentemente, porém, a publicação da sobrevivência e recuperação de uma paciente com raiva humana comprovada, atendida no Medical College of Wisconsin, Millwaukee, EUA, modificou o prognóstico dessa doença (Willoughby Jr e col.).

O tratamento instituído fundamentou-se em manter a paciente viva até o surgimento de resposta imune à própria infecção viral, não tendo sido aplicada vacina antirrábica. A enferma foi mantida sob cuidados intensivos, coma induzido com midazolam, quetamina, benzodiazepínicos e barbitúricos, e a administração dos antivirais ribavirina e amantadina.

A ribavirina, discutida acima, no item sobre drogas ativas contra vírus da hepatite, tem atividade contra vírus ARN e ADN, mas sua passagem pela barreira hematoencefálica é pequena. Contudo, a permeabilidade à droga para o sistema nervoso é maior quando há inflamação das meninges e do encéfalo. A amantadina é ativa *in vitro* contra o vírus rábico, e suas características foram apresentadas no item sobre drogas ativas contra vírus respiratórios.

A paciente que recebeu o tratamento pela equipe de Willoughby Jr e col. recuperou-se com sequelas neurológicas, que, em grande parte, regrediram com o acompanhamento médico, fisioterápico e psicológico. O protocolo de atendimento a pacientes com raiva, agora denominado Millwaukee, foi aplicado,

em 2008, em uma criança com raiva atendida em Recife, Pernambuco, sendo relatada a recuperação do paciente (Brasil, Ministério da Saúde, 2008), aguardando-se detalhes do caso em publicação científica. Segundo informações da imprensa, em dezembro de 2008, são conhecidos 15 pacientes em diferentes países com diagnóstico de raiva que foram tratados pelo protocolo Millwaukee, havendo recuperação de três enfermos.

OUTRAS DROGAS ANTIVIRAIS

Inúmeras substâncias foram e vêm sendo sintetizadas com finalidade da terapêutica antiviral, mas poucas demonstram utilidade na prática médica devido à sua toxicidade ou farmacocinética desfavorável. Entre as drogas que surgiram com perspectivas de uso clínico, situam-se o pleconaril e o pirodavir.

O ***pleconaril*** é um derivado oxadiazólico que apresenta amplo espectro de ação contra os picornavírus, interrompendo o ciclo deste vírus por ligar-se a depressões hidrofóbicas do capsídeo viral, inibindo sua ligação às células e impedindo a replicação do vírus. Tem atividade contra os picornavírus, agindo em baixas concentrações contra os vírus Coxsackie e Echo e os rinovírus. A administração do pleconaril por via oral é realizada em formulação sólida (cápsulas ou comprimidos gelatinosos) e em formulação líquida (solução ou suspensão). Sua biodisponibilidade por via oral é suficiente para combater os enterovírus e rinovírus, aumentado significativamente ao ser administrado com alimentos. Distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, atingindo elevada concentração no fígado, epitélio nasal e cérebro. Elimina-se por vias fecal e urinária. Sua meia-vida sérica é de cerca de seis horas.

O pleconaril vem sendo utilizado em pacientes com infecções graves causadas por enterovírus, especialmente em pacientes imunocomprometidos e em recém-nascidos, havendo o registro de sucesso terapêutico com mínimos efeitos adversos. Em pacientes com meningoencefalite causada por enterovírus, o pleconaril reduziu o tempo de duração da doença em 58%, diminuindo também as queixas apresentadas pelos pacientes. Em adultos e crianças maiores, é administrado na dose inicial de 400 mg e, em seguida, 200 mg, de 8/8 horas ou 12/12 horas, por via oral. Em crianças, incluindo neonatos, a dose recomendada é de 5 mg/kg a cada oito ou 12 horas. O pleconaril também reduz a duração da sintomatologia do resfriado comum causado por rinovírus. A tolerabilidade deste antiviral é excelente, podendo ocorrer queixas de náuseas, vômitos e cefaleia em pequeno número de enfermos. O pleconaril está em processo de licenciamento para uso clínico, sobretudo dirigido para a terapia de infecções graves por enterovírus.

O ***pirodavir*** é uma fenil-piridazinamina ativa contra picornavírus, exercendo sua ação por se ligar ao capsídeo viral e, desta forma, inibir a ligação do vírus à célula. Tem notável potência contra os rinovírus, impossibilitando a replicação viral em pequenas concentrações. Não é absorvido adequadamente por via oral. Utilizado sob a forma de aerossol em aplicações seis vezes ao dia, o pirodavir provocou discreta melhora dos sintomas do resfriado, mas não encurtou o período da doença. A administração local da droga é acompanhada de efeitos adversos frequentes, manifestados por ressecamento da mucosa nasal, paladar desagradável e sangramento nasal. Aguardam-se novos estudos clínicos sobre a eficácia e tolerabilidade deste fármaco ou de análogos com melhor biodisponibilidade.

BIBLIOGRAFIA

Antivirais em geral

1. Aldighieri FC, Ferreira EI. Quimioterápicos antivirais. Rev Bras Med 1994;51:1413-24.
2. Hayden FG. Antiviral drugs (other than antiretrovirals). In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 460.
3. Laufer DS, Starr SE. Resistance to antivirals. Pediatr Clin North Am 1995;42:583-99.
4. Reines DE, Gross PA. Antiviral agents. Med Clin North Am 1988;72:691-715.
5. Viana IG. Quimioterapia das infecções virais. J Bras Med 1984;47:93-122.
6. Weinstein L, Chang TW. The chemotherapy of viral infections. N Engl J Med 1973;289:725-30.

Idoxuridina, citarabina, vidarabina

1. Aronson MD et al. Vidarabine therapy for severe herpesvirus infection. JAMA 1976;235:1339-42.
2. Barros M. Tratamento tópico de herpes simples com o uso do idoxuridine. Rev Bras Clin Terap 1981;10:774-76.
3. Hall CD et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:1345-51.
4. Moreno S et al. Cytarabine therapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;23:1066-68.
5. Nascimento R. O tratamento do herpes simples pelo idoxuridine e seu mecanismo de ação. Ambito Hospitalar 1995;6(71):55-58.
6. Ross AH et al. Toxicity of adenine-arabinosine in humans. J Infect Dis 1976;133(Suppl A):192-96.

Aciclovir e pró-drogas: valaciclovir

1. Beutner KR et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1546-53.
2. Lin TY et al. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1162-65.
3. Ormond D, Goa K. Valaciclovir: a review. Drugs 2000;59:1317-40.
4. Patel R et al. Valaciclovir for the suppresion of recurrent genial HSV infection. Genitourin Med 1997;73:105-09.
5. Reitano M et al. Valaciclovir for the suppresion of recurrent genital herpes simples virus infection: a large-scale dose range-finding study. J Infect Dis 1998;178:603-10.
6. Sozen E et al. Comparison of efficacy of oral valacyclovir and topical acyclovir in the treatment of herpes simplex keratitis: a randomized clinical trial. Chemotherapy 2006;52:29-31.
7. Stone KM et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70:201-7.
8. Taddio A et al. Acyclovir excretion in human breast milk. Ann Pharmacother 1994;28:585-7.
9. Whitley RJ et al. Acyclovir: a decade later. N Engl J Med 1992;327:782-89.
10. Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. Clin Infect Dis 1995; 20:414-20.

Penciclovir e fanciclovir

1. Cirelli R et al. Famciclovir: review of clinical efficacy and safety. Antiviral Res 1996;29:141-51.
2. Gill KS, Wood MJ. The clinical pharmacokinetics of famciclovir. Clin Pharmacokinet 1996;31:1-8.
3. Goldani Z. Treatment of severe infectious mononucleosis with famciclovir. J Infect 2002;44:92-3.
4. Goo B et al. Sequential development of herpes zoster duplex unilateralis during oral famciclovir treatment. J Dermatol 2005;32:933-4.
5. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir: a review. Drugs 1995;50:396-415.
6. Romanowski B et al. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. AIDS 2000;14:1211-7
7. Sacks SL et al. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. JAMA 1996;276:44-49.
8. Tyring S et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. Ann Intern Med 1995;123:a89-96.
9. Tyring SK et al. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: the combined data from two randomized controlled trials. J Cutan Med Surg. 2003;7:449-54.

Ganciclovir, valganciclovir

1. Chang M et al. Ganciclovir implant in the treatment of cytomegalovirus retinitis. Expert Rev Med Devices 200l;2:421-7.
2. Drew WL et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. N Engl J Med 1995;33:615-20.
3. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir: a review. Drugs 1990;39:597-638.
4. Fellay J et al. Treatment of cytomegalovirus infection or disease in solid organ transplant recipients with valganciclovir. Am J Transplant 2005;5:1781-82.
5. Funch DP et al. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:2894-900.
6. Jain A et al. Does valganciclovir hydrochloride (valcyte) provide effective prophylaxis against cytomegalovirus infection in liver transplant recipients? Transplant Proc 2005;37:3182-6.
7. Hoffman VF, Skiest DJ. Therapeutic development in cytomegalovirus retinitis. Expert Opin Investig Drugs 2000;9:207-20.
8. Humar A et al A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:1462-8.
9. Muccioli C, Belfort R. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. Braz J Med Biol Res 2000;33:779-89.
10. Pescovitz MD et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2811-15.
11. Polsky B et al. Intravitreal ganciclovir salvage therapy for cytomegalovirus reitinitis in AIDS: AIDS clinical trials group protocol 085. Int J Infect Dis 1996;1:70-74.
12. Razonable RR et al. Management of CMV infection and disease in transplant patients. Herpes 2004; 11:77-86.

13. Sai IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2000;13:83-121.
14. The Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. Intravenous versus oral ganciclovir: efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis in AIDS. AIDS 1995;9:471-77.
15. Zandberg M et al. Initial cytomegalovirus prophylaxis with ganciclovir: no guarantee for prevention of late serious manifestations of CMV after solid organ transplantation. Neth J Med. 2005;63:408-12.

Cidofovir

1. Christensen ND et al. In vivo anti-papilomavirus activity of nucleoside analogues including cidofovir on CRPV-induced rabbit papillomas. Antivral Res 2000;48:131-42.
2. Hoffman VF, Skiest DJ. Therapeutic development in cytomegalovirus retinitis. Expert Opin Investig Drugs 2000;9:207-20.
3. Lalezari JP. Cidofovir: a new therapy for cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997;14(Suppl 1):S22-2.
4. Lalezari JP et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1997;126:257-63.
5. Lalezari JP et al. Randomized, controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998;17:339-44.
6. Sadler M et al. Successful treatment of cytomegalovirus encephalitis in an AIDS patient using cidofovir. AIDS 1997;11;1293-94.
7. Toro JR et al. Topical cidofovir: a novel treatment of recalcitrant mollucum contagiosum in children infected with human immunodeficiency virus 1. Arch Dermatol 2000;136:983-85.
8. Tseng AL et al. Iritis associated with intravenous cidofovir. Ann Pharmacother 1999;33:167-71.

Amantadina, rimantadina

1. Caumont AS et al. Amantadine and memantine induce the expression of the glial cell line-derived neurotrophic factor in C6 glioma cells. Neurosci Lett 2005; Nov 17.
2. Council of Drugs. The amantadine controversy. JAMA 1967;201:372-73.
3. Fleming DM. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond. Int J Clin Pract 2001;55:189-95.
4. Garssen MP et al. Amantadine for treatment of fatigue in Guillain-Barre syndrome: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:61-5.
5. Hughes S et al. Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. Brain Inj 2005;19:1197-206.
6. Marra F et al. A case for rimantadine to be marketed in Canada for prophylaxis of influenza A virus infection. Can Respir J 2003;10:381-8.
7. Pereira da Silva-Junior F et al. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Parkinsonism Relat Disord. 2005;11:449-52.
8. Togo Y et al. Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. JAMA 1970;211:1149-56.
9. Willoughby Jr RE et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med 2005;352:2508-14.

Zanamivir e oseltamivir

1. Ambrozaitis A et al. Inhaled Zanamivir Versus Placebo for the Prevention of Influenza Outbreaks in an Unvaccinated Long-term Care Population. J Am Med Dir Assoc 2005;6:367-74.
2. Burger RA et al. Immunological effects of the orally administered neuraminidase inhibitor oseltamivir in influenza virus-infected and uninfected mice. Immunopharmacology 2000;47:45-52.
3. Hayden FG et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. Antivir Ther 2000;5:205-13.
4. Hedrick JA et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled study. Pediatr Infect Dis J 2000;19:410-17.
5. Laver WG et al. Disarming flu viruses. Sci Am 1999; 280:78-87.
6. Lee W et al. Discovery and development of GS 4104 (oseltamivir): an orally active inluenza neuraminidase inhibitor. Curr Med Chem 2000;7:663-72.
7. Leneva IA et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97(H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza virus. Antiviral Res 2000;48:101-15.
8. Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses. N Engl J Med. 2005;353:2633-6
9. Nicholson KG et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. Lancet 2000;355:1845-50.
10. Oxford J. Oseltamivir in the management of influenza. Expert Opin Pharmacother. 2005;6:2493-500.

Foscarnet

1. Alla P et al. Myeloradiculite a cytomegalovirus au cours d'une grossesse. Rev Med Interne 1999;20:514-16.
2. Breton G et al. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarneto therapy. Clin Infect Dis 1998;27:1525-27.
3. Dieterich DT et al. Treatment of gastrointestinal cytomegalovirus infection with twice-daily foscarneto: a pilot study. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1226-30.
4. Fillet AM et al. Foscarnet – resistant multidermatomal zoster in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1995;21:1348-49.

5. Khurana RN et al. Intravenous foscarnet in the management of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in acute retinal necrosis in children. Med Sci Monit 2005;11:CS75-78.
6. Nigro G et al. Foscarnet therapy for congenital cytomegalovirus liver fibrosis following prenatal ascites. J Matern Fetal Neonatal Med 2004;15:325-29.
7. Popp A et al. Foscarneto treatment of genital infection due to acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in a pregnant patient with AIDS: case report. Clin Infect Dis 1999;29:937-38.

Fomivirsen

1. Bochot A et al. Intravitreal administration of antisense oligonucleotide: potential of liposomal delivery. Prog Retin Eye Res 2000;9:131-47.
2. De Smet MD et al. Fomivirsen – a phosphorothioate oligonucleotide for the treatment of CMV retinitis. Ocul Immunol Inflamm 1999;7:189-98.
3. Galderisi U et al. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents. J Cell Physiol 1999;181:251-57.
4. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. Drugs 1999; 57:375-80.

Ribavirina

1. Araujo M et al. Estudo controlado e randomizado empregando a ribavirina no tratamento da hepatite C crônica. Gastrent Endosc Digest 1995;14:138.
2. Barry M et al. Treatmen of a laboratory acquired sabiá virus infection. N Engl J Med 1995;333:294-96.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tratamento de caso de raiva humana em Floresta, Pernambuco. Nota Técnica COVEV/CGDT/DEVEP/ SVS/MS, de 11 de novembro de 2008. Disponível na Internet em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_raiva_humana_11_08.pdf. Acessado em dezembro de 2008.
4. Brillanti S et al. Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alfa in interferon alfa relapsers and non-responders: Italian experience. J Hepatol 1995;23(Suppl):13-15.
5. Davis GL et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatmen of relapse of chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1493-99.
6. Delic D et al. Treatment of anicteric acute hepatitis C with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. Vojnosanit Pregl 2005;62:865-8.
7. Di Bisceglie AM et al. Ribavirin as therapy of chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1995;123:897-903.
8. Felipe M et al. A prospective and randomized study using ribavirin as monotherapy for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. Braz J Infect Dis 2000;4:183-91.
9. Iwasaki Y et al. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2006;43:54-63.
10. Lai MY. Firstline treatment for hepatitis C: combination interferon/ribavirin versus interferon monotherapy. J Gastorenterol Hepatol 2000;15(Suppl):E 130-33.
11. Rockstroh JK et al. Management of hepatitis C/HIV coinfection. Curr Opin Infect Dis 2006;19:8-13.
12. Willoughby Jr RE et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med 2005;352:2508-14.

Adefovir

1. De Clerck F. Perspectives for the treatment of hepatitis B virus infection. Int J Antimicrob Agents 1999; 12: 81-95.
2. Farrell GC. Clinical potential of emerging new agents in hepatitis B. Drugs 2000;60:701-10.
3. Gilson RJ et al. A placebo-controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hepat 1999;6:387-95.
4. Kahn J et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:305-12.
5. Lampertico P et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patient developing genotypic resistance to lamivudine. Hepatology 2005;42:1414-9.
6. Perrillo R et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. Hepatology 2000;32:129-34.
7. Rosenberg PM, Dienstag JL. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. Clin Liver Dis 1999;3:349-61.
8. Thio CL. Treatment of lamivudine-resistant hepatitis B in HIV-infected persons: Is adefovir dipivoxil the answer? J Hepatol 2006;44:1-3.

Entecavir

1. Billich A. Entecavir (Bristol-Myers Squibb).Curr Opin Investig Drugs 2001;2:617-21.
2. Honkoop P. De Man RA. Entecavir: a potent new antiviral drug for hepatitis B.Expert Opin Investig Drugs 2003;12:683-8.
3. Levine S et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2525-32.
4. Rivkin A A review of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B infection. Curr Med Res Opin 2005;21:1845-56.
5. Shaw T, Locarini S. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. Expert Rev Anti Infect Ther 2004;2:853-71.

Inibidores da protease do vírus da hepatite C

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Suplemente 1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) para Hepatite Viral C e Coinfecções – Genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Ministério da Saúde: Brasília, 2013. 26 p.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-64.

3. Ghany MG et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54: 1433-44.

Outros antivirais

1. Abzug MJ et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. Pediatr Infect Dis J 2003;22:335-41.
2. Aradottir F et al. Severe neonatal enteroviral hepatitis treated with pleconaril. Pediatr Infect Dis J 2001;20:457-59.
3. Barnard DL et al. In vitro activity of expanded-spectrum pyridazinyl oxime ethers related to pirodavir: novel capsid-binding inhibitors with potent antipicornavirus activity. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1766-72.
4. Bauer S et al. Severe Coxsackie virus B infection in preterm newborns treated with pleconaril. Eur J Pediatr 2002;161:491-93.
5. Florea NR et al. Pleconaril, a novel antipicornaviral agent. Pharmacotherapy 2003;23:339-48.
6. Hayden FG et al. Safety and efficacy of intranasal pirodavir (R77975) in experimental rhinovirus infection. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:727-32.
7. Hayden FG et al. ntranasal pirodavir (R77,975) treatment of rhinovirus colds. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:290-94.
8. Hayden FG et al. Oral pleconaril treatment of picornavirus-associated viral respiratory illness in adults: efficacy and tolerability in phase II clinical trials. Antivir Ther 2002;7:53-65.
9. Pevear DC et al. Relationship of pleconaril susceptibility and clinical outcomes in treatment of common colds caused by rhinoviruses. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4492-99.

Drogas Antirretrovirais

CAPÍTULO 29

INTRODUÇÃO

Os retrovírus, *Retroviridae*, constituem uma grande e diversa família de vírus ARN que utilizam um engenhoso mecanismo para a sua replicação celular, transcrevendo o ARN viral em ADN, com subsequente integração no genoma celular do hospedeiro. Os retrovírus de importância como causa de doença em seres humanos são os lentivírus (HIV-1 e HIV-2), os oncovírus (HTLV-I e HTLV-II) e o vírus humano endógeno (HERV-K). São conhecidos outros retrovírus, mas sem implicação em doenças nos homens. Entre eles o vírus da imunodeficiência dos símios (SIV), o vírus da leucemia dos felinos (FeLV) e o vírus da imunodeficiência bovina (BLV). O SIV tem sido utilizado como modelo de imunodeficiência em animais.

Os primeiros retrovírus humanos identificados foram os vírus linfotrópicos das células T humanas-I e -II (HTLV-I e HTLV-II), descritos em 1979 e 1981, respectivamente. Em 1983 foi identificado o vírus da imunodeficiência humana (HIV), na época descrito como o HTLV-III, então o terceiro retrovírus humano. O HIV infecta as células que apresentam um receptor glicopeptídico em sua superfície conhecido como molécula CD4. Essas células são, sobretudo, os linfócitos CD4 (linfócito T4 ou T-auxiliares ou T-*helper)* e macrófagos. A molécula CD4 é o receptor onde o vírus se liga à célula, mediando a invasão celular. Além da molécula CD4, conhecem-se atualmente outras moléculas que funcionam como correceptores para o HIV (moléculas CXCR4 e CCr5), e que têm importância na patogenia da síndrome de imunodeficiência adquirida (aids), pois facilitam a penetração do vírus. Em resultado do parasitismo dessas células imunes, ocorre, em tempo variável, o desenvolvimento de uma imunodeficiência.

O vírus da imunodeficiência humana, HIV, pertence à subfamília lentivírus dos retrovírus humanos. Como todos os outros retrovírus, o HIV é um vírus ARN, caracterizando-se pela presença de uma enzima, a transcriptase reversa, que converte o ARN viral em ADN (fenômeno chamado transcrição), após a fusão a uma célula com receptor CD4. A cópia de ADN assim produzida comporta-se como um pró-vírus e migra para o núcleo da célula infectada, sendo integrada ao genoma da célula do hospedeiro, fazendo parte do seu código genético. Esta integração se faz por ação de outra enzima viral denominada integrase. A partir daí, o ADN viral é, então, copiado em ARN-m, que serve a dois propósitos: ser o material genético para novas partículas virais e servir de molde para a formação de várias poliproteínas virais. Estas necessitam ser divididas para se originarem as adequadas proteínas do vírus, o que é feito por uma outra enzima viral, a protease. Dentre as proteínas formadas, situam-se as que constituem o genoma viral, a transcriptase reversa, a integrase e a própria protease. Em seguida, ocorre a montagem do vírus e, subsequentemente, a gemulação. Nessa série de eventos, essas três enzimas virais podem ser alvo de ação de substâncias inibidoras, com isso interferindo na formação do HIV.

Com base no mecanismo de replicação viral, desenvolveram-se as drogas antirretrovirais. Inicialmente, no final da década de 1980, surgiram os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN). Fazem parte deste grupo a zidovudina, a zalcitabina, a dida-

nosina, a estavudina, a lamivudina, o abacavir e a entricitabina. De 1996 em diante, novas classes de drogas antirretrovirais tornaram-se disponíveis para uso clínico; inicialmente, os inibidores da protease (IP), os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRNt). Ao primeiro grupo (IP), pertencem as drogas saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, darunavir e tipranavir. Ao grupo dos ITRNN, fazem parte a nevirapina, delavirdina, efavirenz e a etravirina; e, no grupo dos ITRNt, só é disponível o tenofovir. Posteriormente, surgiram os inibidores de fusão, que bloqueiam a ligação do vírus com a molécula CD4, dos quais é utilizada a enfuvirtida (T20), e, mais recentemente, os inibidores da integrase, representados pelo raltegravir, e os inibidores de entrada, o maraviroque e o vicriviroc, que bloqueiam os correceptores.

No Brasil, o uso dos inibidores da integrase, de fusão e de entrada é reservado para esquemas de resgate, quando houve falha teraupêtica com esquemas de primeira e segunda linha.

Na terapêutica inicial da infecção pelo HIV são mais utilizadas as drogas inibidoras da transcriptase reversa (nucleosídeos, não nucleosídeos e nucleotídeos), que inibem a replicação viral, ao ser inibida a transformação do vírus de ARN para ADN, e os inibidores da protease, que impedem a formação de proteínas adequadas no final da fase de replicação do vírus, causando a produção de partículas virais defectivas.

A zidovudina (AZT ou ZDV) foi o primeiro medicamento licenciado para o tratamento de pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, provocando o prolongamento da sobrevida dos pacientes, redução no número de infecções oportunistas e melhora no sistema imune comprometido. Contudo, sabe-se, hoje, que o uso isolado, por tempo variável, de qualquer droga antirretroviral pode causar a seleção de mutantes resistentes do vírus, com o surgimento de resistência a estas substâncias. Por tal motivo, a monoterapia e a terapia com duas drogas antirretrovirais são condenadas, com exceção da gestante infectada virgem de tratamento em trabalho de parto e no recém-nascido filho de mãe infectada pelo HIV.

A descoberta dos inibidores de protease e dos inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos levou a uma nova estratégia no combate à infecção pelo HIV nos pacientes com manifestação clínica e naqueles assintomáticos com alterações imunitárias. Tal estratégia consiste no uso combinado de drogas com ação contra o vírus, tendo por objetivo a redução do surgimento de mutantes virais resistentes às drogas antivirais e o incremento da eficácia contra o HIV. São vários os esquemas terapêuticos possíveis, incluindo diferentes classes de drogas e indicações, cujos detalhes são obtidos em publicações especializadas sobre a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

O uso combinado de drogas antirretrovirais, além da administração rotineira de profilaxias primárias e secundárias e o diagnóstico precoce das infecções oportunistas, causou uma grande queda da letalidade e da morbidade associadas à infecção pelo HIV, maior sobrevivência dos pacientes com aids e melhora de sua qualidade de vida. Entretanto, as complicações decorrentes da terapia antirretroviral, a intolerância às drogas prescritas, o aumento de efeitos adversos, a necessidade de rigidez na tomada das drogas, a multiplicidade de medicamentos eventualmente prescritos são fatores que, muitas vezes, levam ao uso irregular das drogas antirretrovirais. Isso traz como consequência a ausência de melhora do enfermo, a ocorrência de infecções oportunistas potencialmente letais e a emergência de vírus resistentes dificultando a programação de esquemas terapêuticos eficazes. Em particular, as alterações bioquímicas e corpóreas da terapia antirretroviral, como a lipodistrofia, as alterações do metabolismo do colesterol e dos triglicerídeos, a hiperglicemia, a acidose lática, entre outras, são fatores que dificultam a adesão dos enfermos à tomada regular dos medicamentos. Fator adicional que pode dificultar a terapêutica antirretroviral são as interações medicamentosas dos vários fármacos atualmente disponíveis. Tais interações devem ser levadas consideradas pelo médico ao prescrever os antirretrovirais, tendo em vista que podem afetar a eficácia dos medicamentos e acompanhar-se de efeitos adversos. A Tabela 29.1 apresenta as interações das drogas antirretrovirais.

Tabela 29.1
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Abacavir (ABC)	Nucleosídeo inibidor da trascriptase reversa (NITR)	Ausente	Alimentação	Sem interação	Alimentação livre
			Estavudina Zalcitabina Delavirdina Claritromicina Rifamicinas Cetoconazol	Sem interação	Sem recomendação especial
			Álcool	B eleva a concentração sangüínea (CS) de A em ~ 40%	Sem significado clínico
			Zidovudina	Somação de toxicidade hematológica (depressão medular)	Se necessária a associação, acompanhar quadro hematológico
			Lamivudina Didanosina Nevirapina Amprenavir Nelfinavir Indinavir Ritonavir	Efeito sinérgico contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Fosamprenavir (APV)	Inibidor de protease (IP)	Inibidor enzimático	Alimentação	Discreta redução da absorção com alimento	Alimentação livre. Evitar alimentos gordurosos
			Estavudina Lamivudina Zalcitabina	Sem interação	Sem recomendação especial
			Ritonavir	B eleva CS de A em > 100%	Significado clínico em estudo
			Indinavir	B eleva CS de A em ~ 30%. A reduz CS de B em ~ 20%	Sem significado clínico
			Nelfinavir	A eleva CS de B em ~ 15%	Sem significado clínico

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Fosamprenavir (APV) (cont.)			Saquinavir	A reduz CS de B em ~ 20%. B reduz CS de A em ~ 35%	Sem significado clínico
			Efavirenz Nevirapina	B reduz CS de A em ~ 35%	Significado clínico em estudo
			Delavirdina	B eleva CS de A	Significado clínico em estudo
			Zidovudina	A eleva CS de B em ~ 30%	Sem significado clínico
			Didanosina Antiácidos orais	B interfere na absorção de A	Administrar B 1 h antes ou 2 h após A
			Rifampicina	B reduz CS de A em ~ 90%	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Rifabutina	A eleva CS de B em ~ 400%. B reduz CS de A em ~ 15%	Significado clínico demonstrável. Se necessária a associação, reduzir a dose de B em 50%
			Eritromicina Claritromicina	A eleva CS de B em ~15%. B eleva CS de A em ~ 40%	Sem significado clínico
			Cetoconazol Itraconazol	B eleva CS de A em ~ 30%. A eleva CS de B em ~ 45%	Significado clínico em estudo. Evitar a associação
			Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina	B reduz a CS de A	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação.
			Astemizol e similar Bepridil Cisaprida Ergotamina Midazolam e similar Lovastatina e similar Nifedipina e similar	A eleva CS de B com risco de toxicidade	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação.

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Fosamprenavir (APV) (cont.)			Sildenafil	A eleva CS de B com risco de toxicidade	Reduzir dose de Sildenafil para 12,5 mg
			Amiodarona Antidepressor tricíclico Quinidina Cimetidina	B eleva CS de A com risco de toxicidade	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Anticonceptivo oral	Dado não verificado	Usar contraceptivo alternativo
			Zidovudina Didanosina Zalcitabina Lamivudina Estavudina Abacavir Indinavir Saquinavir Nelfinavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Delavirdina (DLV)	Não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNITR)	Inibidor enzimático	Alimentação	Sem interação	Alimentação livre
			Zidovudina Estavudina Lamivudina Zalcitabina	Sem interação	Sem recomendação especial
			Amprenavir	A eleva CS de B	Significado clínico em estudo
			Saquinavir	A eleva CS de B em ~ 500%	Significado clínico em estudo
			Indinavir	A eleva CS de B em ~ 150%	Reduzir dose de IDN para 600 mg - 8/8 h
			Ritonavir	A eleva CS de B em ~ 70%	Significado clínico em estudo
			Nelfinavir	B reduz CS de A em ~ 35% A eleva CS de B em ~ 90%	Significado clínico em estudo. Monitorar leucopenia
			Didanosina	B interfere na absorção de A	Administrar A 1 h antes ou 2 h após B
			Nevirapina Efavirenz	Dado não verificado	Resistência cruzada entre NNITR

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Delavirdina (DLV) (cont.)			Claritromicina Dapsona Quinino	A eleva CS de B ~ 100%	Sem significado clínico
			Cetoconazol	B eleva CS de A em ~ 50%	Sem significado clínico
			Rifampicina Rifabutina	B reduz CS de A em ~ 80%	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Midazolam e similar Terfenadina e similar Cisaprida Ergotamina e similar Varfarina	A eleva CS de B com risco de toxicidade	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação.
			Quinidina Nifedipina e similar	A eleva CS de B com risco de toxicidade	Reduzir dose de quinidina e bloqueador de canal de Ca
			Fenobarbital Carbamazepina Fenitoína	B reduz CS de A	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Anticonceptivo oral	Dado não verificado	Usar contraceptivo alternativo
			Zidovudina Estavudina Indinavir Ritonavir Nelfinavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Didanosina (ddI)	NITR	Ausente	Alimentação	Alimento reduz absorção	Administrar A 1 h antes ou 2 h após alimentação
			Abacavir Nevirapina Efavirenz	Sem interação	Sem recomendação especial
			Zalcitabina	Aumento do risco de neurite e pancreatite	Contraindicar a associação pelo risco de toxicidade

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Didanosina (ddI) (cont.)			Lamivudina	Possível antagonismo de ação	Evitar a associação até novos estudos
			Estavudina	Somação de toxicidade neurológica	Usar com precaução. Monitorar neuropatia
			Zidovudina	A eleva CS de B em ~ 35%. B reduz CS de A em ~ 20%	Sem significado clínico
			Delavirdina Amprenavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir	A reduz absorção de B por diferença de pH	Administrar B 1 h antes ou 2 h após A
			Fluorquinolona Tetraciclinas Cetoconazol Itraconazol Dapsona	A reduz absorção de B por quelação	Administrar B 2 h antes ou 6 h após A
			Etambutol Isoniazida Vincristina Dissulfiram Dapsona	Somação do risco de neurites	Potencial significado clínico. Monitorar sintomatologia de neurite
			Ganciclovir oral	B eleva CS de A em ~ 70%. Risco de pancreatite e neurite	Significado clínico demonstrável. Se necessária a associação, reduzir a dose de A em 50%
			Zidovudina Nevirapina Delavirdina Saquinavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir Hidroxiureia	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Dolutegravir	Inibidor de integrase		Rifampicina	B diminui a CS de A	Fracionar a dose de A para 50 mg 12/12 h .
			Antiácidos (sais de cálcio e alumínio)	B diminuiu a CS de A em 70%	Administrar A com diferença mínima de 2 horas antes ou 6 horas após B.

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Efavirenz (EFV)	NNITR	Indutor (e fraco inibidor) enzimático	Alimentação	Aumento na absorção com alimentos gordurosos	Evitar alimentos com excesso de gordura
			Abacavir Didanosina Zalcitabina Zidovudina	Sem interação	Sem recomendação especial
			Nevirapina Delavirdina	Dado não verificado	Resistência cruzada entre NNITR
			Nelfinavir Ritonavir	A eleva CS de B em ~ 20%	Sem significado clínico
			Amprenavir	B reduz CS de A em ~ 35%	Significado clínico em estudo
			Indinavir	A reduz CS de B em ~ 35%	Recomendado aumentar dose de B para 1 g de 8/8 h.
			Saquinavir	A reduz CS de B em ~ 60%	Contraindicar a associação
			Rifampicina	B reduz CS de A em ~ 20%	Sem significado clínico
			Claritromicina	A reduz CS de B mas eleva CS da hidroxi-claritromicina	Sem significado clínico
			Cetoconazol	Estudos em andamento	Evitar até nova informação
			Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	A reduz CS de B	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Astemizol e similar Midazolam e similar Cisaprida	A eleva CS de B com risco de toxicidade	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Anticonceptivo oral	A eleva CS de B	Sem significado clínico

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Efavirenz (EFV) (cont.)			Abacavir Zidovudina Lamivudina Estavudina Didanosina Zalcitabina Indinavir Saquinavir Nelfinavir Ritonavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Elvitegravir	Inibidor de integrase	Indutor da CYP2C9 e metabolizado por CYP3A.	Cetoconazol	B aumenta a Cs de A em 48%	A dose de cetaconazol não deve exceder 200mg/dia.
			Rifabutina	B diminuiu a CS de A em 21%	A associaçãoo não é recomendada.
			Antiácidos (sais de cálcio e alumínio)	B diminuiu a CS de A em 45%	Administrar A com diferença mínima de 4 horas após B.
			Rosuvastatina	A aumenta a CS de B em 38%	Não são necessários ajustes.
			Sinvastatina		Interação não estudada. Evitar associação.
Emivirina (MKC442)	NITR	Indutor enzimático	Alimentação	Discreto aumento da absorção com alimento	Alimentação livre
			Nelfinavir Delavirdina	A reduz CS de B	Significado clínico em estudo
			Zidovudina	A eleva CS de B em ~ 100%	Significado clínico em estudo
Enfuvirtida	Inibidor de fusão	–	–		Não há interações significativas conhecidas até o momento.

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Estavudina (d4T)	NITR	Ausente	Alimentação	Sem interação	Alimentação livre
			Abacavir Lamivudina Efavirenz Nevirapina Delavirdina Indinavir Saquinavir Nelfinavir Ritonavir	Sem interação	Sem recomendação especial
			Zidovudina	Antagonismo entre A e B por competição da timidino-quinase na fosforilação	A redução da eficácia de A e B contraindica seu uso associado
			Didanosina Etambutol Isoniazida Etionamida Dapsona Vincristina Fenitoína Ouro Dissulfiram Cisplatina	Somação do risco de neurites	Potencial significado clínico. Monitorar sintomatologia de neurite
			Zalcitabina	Aumento do risco de toxicidade neurológica	Associação não recomendada pelo risco de neurite
			Didanosina Efavirenz Delavirdina Nevirapina Nelfinavir Ritonavir Indinavir Saquinavir Hidroxiureia	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Hidroxiureia (HU)	Inibidor de ribonucleotí-deo-redutase	Ausente	Didanosina Estavudina	Ação sinérgica contra HIV	Sinergismo com didanosina e estavudina
Indinavir (IDV)	IP	Inibidor enzimático	Alimentação	Alimento reduz absorção	Administrar A 1 h antes ou 2 h após alimentação
			Abacavir Zalcitabina	Sem interação	Sem comentário especial
			Zidovudina Estavudina	A eleva CS de B em ~ 30%	Sem significado clínico

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Indinavir (IDV) (cont.)			Didanosina	B interfere na absorção de A	Administrar B 1 hora antes de A
			Nevirapina Efavirenz	B reduz CS de A em ~ 30%	Significado clínico demonstrável. Se necessária a associação, aumentar dose de A para 1g - 8/8h
			Delavirdina	B eleva CS de A em ~ 150%	Significado clínico demonstrável. Se necessária a associação, reduzir dose de A para 600 mg - 8/8 h.
			Amprenavir	A eleva CS de B em ~ 30% B reduz CS de A em ~ 20%	Pequeno significado clínico
			Saquinavir	A eleva CS de B 400 a 700%	Significado clínico em estudo
			Nelfinavir	B eleva CS de A ~ 50% A eleva CS de B em ~ 80%	Significado clínico em estudo. Possível ajuste de dose: IDV 1,2 g - 12/12h e NFV 1,25 g -12/12 h
			Ritonavir	B eleva CS de A 200 a 500%	Significado clínico em estudo. Possível ajuste de dose: IDV 400 mg- 12/12h e RTV 400 mg -12/12 h
			Claritromicina	A eleva CS de B em ~ 50%.	Sem significado clínico
			Rifampicina Suco de "Grapefruit" (toranja)	B reduz CS de A em ~ 90%	Significado clinico demonstrável. Contraindicar a associação
			Rifabutina	B reduz CS de A em ~ 40%. A eleva CS de B em ~ 200%	Significado clínico demonstrável. Se necessária a associação, reduzir a dose de B em 50%

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Indinavir (IDV) (cont.)			Cetoconazol	B eleva CS de A em ~ 80%	Significado clínico demonstrável. Se necessária a associação, reduzir a dose de A para 600mg 8/8h
			Astemizol e similar Cisaprida Midazolam e similar Ergotamina	A eleva CS de B com risco de toxicidade	Significado clinico demonstrável. Associação contraindicada
			Sildenafil	A eleva CS de B com risco de toxicidade	Reduzir dose de Sildenafil para 12,5 mg
			Contraceptivo oral	A eleva CS de B em ~ 25%	Sem significado clínico
			Abacavir Zidovudina Didanosina Lamivudina Estavudina Zalcitabina Nevirapina Efavirenz Delavirdina Amprenavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Lamivudina (3TC)	NITR	Ausente	Alimentação	Sem interação	Alimentação livre
			Zalcitabina Didanosina	Antagonismo entre A e B por competição na fosforilação	A redução da eficácia de A e B contraindica seu uso associado
			Abacavir Zidovudina Estavudina Nevirapina Delavirdina Efavirenz Nelfinavir Ritonavir Indinavir Saquinavir Amprenavir	Sem interação	Sem recomendação especial
			Co-trimoxazol	B eleva CS de A em ~ 40%, por competir na eliminação renal	Sem significado clínico

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Lamivudina (3TC) (cont.)			Abacavir Zidovudina Estavudina Efavirenz Nevirapina Indinavir Saquinavir Ritonavir Nelfinavir Amprenavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Maraviroque	Antagonista de correceptor CCR5.		Alimentos		Pode ser utilizado com ou sem alimentos.
			IPs Delavirdina Catoconazol Itraconazol Claritromicina		A dose deve ser reduzida.
Nevirapina	NNITR	Indutor enzimático	Alimentação	Sem interação	Alimentação livre
			Abacavir Zidovudina Estavudina Zalcitabina Didanosina	Sem interação	Sem recomendação especial
			Delavirdina Efavirenz	Dado não verificado	Resistência cruzada entre NNITR
			Indinavir	A reduz CS de B em ~ 30 %	Literatura conflitante. Alguns indicam aumentar dose de B para 1 g - 8/8 h
			Amprenavir	A reduz CS de B em ~ 35%	Significado clínico em estudo. Talvez aumentar dose de B
			Nelfinavir Ritonavir	A reduz CS de B em ~ 10%	Sem significado clínico
			Saquinavir	A reduz CS de B em ~ 25%	Evitar a associação
			Claritromicina	A reduz CS de B em ~ 40% mas eleva CS da hidroxi-claritromicina em ~ 60%	Sem significado clínico

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Nevirapina (cont.)			Cetoconazol	A reduz CS de B em ~ 65% B eleva CS de A em ~ 20%	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Rifampicina	B reduz CS de A em ~ 40%	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Rifabutina	B reduz CS de A em ~ 15%	Sem significado clínico
			Ácido clavulân. Cotrimoxazol	Aumenta risco de exantema	Usar com precaução
			Ergotamina Astemizol e similar Cisaprida Midazolam e similar	A reduz CS de B	Usar com precaução
			Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital	B reduz CS de A	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Contraceptivo oral	A reduz CS de B	Usar contraceptivo alternativo
			Abacavir Zidovudina Lamivudina Estavudina Didanosina Zalcitabina Nelfinavir Ritonavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Raltegravir	Inibidor da integrase	Não é um indutor ou inibidor do CYP3A4.	Rifampicina	B reduz CS de A em 40%	Se houver necessidade da associação, deve-se duplicar a dose de raltegravir.
			Darunavir	A reduz CS de B	A redução não é clinicamente significativa.
			Atazanavir	B aumenta a CS de A em 41%	Não é necessário ajuste.
			Tenofovir	B aumenta a CS de A	Não é necessário ajuste.

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Raltegravir (cont.)			Antiácidos que contenham alumínio e magnésio	B diminuiu a CS de A	Não deve ser associado.
			Antiácidos que contenham alumínio e magnésio	B aumenta a CS de A	O aumento não é clinicamente significativo. Não necessita ajuste.
			Tipranavir	B diminuiu a CS de A em 24%	Não é necessário ajustes.
Rilpivirina	NNITR		Inibidores da bomba de prótons	B diminui CS de A	Não deve ser utilizada com alimentos.
			Antagonistas dos receptores H2	B diminui CS de A	Administrar A com diferença mínima de 4 horas após B.
			Antiácidos (sais de cálcio e alumínio)	B diminui CS de A	Administrar A com diferença mínima de 4 horas após B.
Ritonavir (RTV)	IP	Inibidor enzimático	Alimentação	Discreto aumento da absorção com cápsulas; discreta redução com forma líquida	Alimentação livre
			Abacavir Zidovudina Estavudina Lamivudina	Sem interação	Sem recomendação especial
			Indinavir	A eleva CS de B 200 a 500%	Significado clínico demonstrado. Ajuste de dose: IDV 400 mg-12/12h e RTV 100 mg -12/12 h
			Amprenavir	A eleva CS de B em > 100%	Significado clínico em estudo
			Nelfinavir	A eleva CS de B em ~ 150%	Significado clínico em estudo. Possível ajuste de dose: NFV 750 mg-12/12h e RTV 400 mg -12/12 h

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Ritonavir (RTV) (cont.)			Saquinavir	A eleva CS de B > 2000%	Recomendado reduzir dose de A e B para 400 mg -12/12h
			Delavirdina	B eleva CS de A em ~ 70%	Significado clínico em estudo
			Efavirenz	B eleva CS de A em ~ 20%	Sem significado clínico
			Nevirapina	B reduz CS de A em ~ 10%	Sem significado clínico
			Zalcitabina	A reduz CS de B em ~ 25%	Sem significado clínico
			Didanosina	B reduz absorção de A por diferença de pH	Administrar A 1 h antes ou 2 h após B
			Metronidazol e e outros azóis	As fórmulas de A contêm álcool	Possível reação tipo dissulfiram
			Teofilina Cafeína Codeína	A reduz CS de B em ~ 50%	Necessário aumentar dose de B
			Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Imipramina e similar	A eleva CS de B; B reduz CS de A com possibilidade de toxicidade	Usar com precaução
			Meperidina Piroxicam Propoxifeno Amiodarona Quinino Quinidina Bepridil Astemizol Terfenadina Cisaprida Midazolam e similar Ergotamina Anfetaminas Warfarina	A eleva CS de B com possibilidade de toxicidade	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação. Se necessário usar quinino, reduzir dose
			Claritromicina Clindamicina	A eleva CS de B em ~ 80%	Usar com precaução
			Cetoconazol Itraconazol	A eleva CS de B ~ 300%	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Ritonavir (RTV) (cont.)			Contraceptivo oral	A reduz CS de B	Usar contraceptivo alternativo
			Zidovudina Estavudina Zalcitabina Lamivudina Nevirapina Efavirenz Saquinavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Saquinavir	IP	Inibidor enzimático	Alimentação	Alimento gorduroso aumenta a absorção	Administrar junto com alimentos com teor lipídico
			Zidovudina Abacavir Didanosina Zalcitabina Estavudina	Sem interação	Sem recomendação especial
			Indinavir	B eleva CS de A 400 a 700%	Significado clínico em estudo
			Nelfinavir	B eleva CS de A em ~ 500% A eleva CS de B em ~ 20%	Significado clínico em estudo. Possível ajuste de dose: NFV 1,25 g-12/12h e SQV 1,2 g -12/12 h
			Ritonavir	A eleva CS de B > 2000%	Recomendado reduzir dose de A e B para 400 mg12/12 h
			Amprenavir	B reduz CS de A em ~ 20%. A reduz CS de B em ~ 35%	Sem significado clínico
			Nevirapina	A reduz CS de B em ~ 25%	Evitar a associação
			Efavirenz	B reduz CS de A em ~ 60%	Contraindicar a associação
			Delavirdina	B eleva CS de A em ~ 500%	Significado clínico em estudo
			Claritromicina Clindamicina	A eleva CS de B em ~ 45%	Usar com precaução
			Eritromicina Claritromicina	B eleva CS de A	Sem significado clínico

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Saquinavir (cont.)			Cetoconazol Itraconazol	B eleva CS de A em ~ 300%	Significado clínico demonstrável. Reduzir dose de B
			Rifampicina Rifabutina	B reduz CS de A em ~ 50%	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	B reduz CS de A A eleva CS de B	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Bloqueador de canal de Ca	A eleva CS de B com possibilidade de toxicidade	Usar com cautela
			Astemizol e similar Midazolam e similar Cisaprida Ergotamina e similar Quinidina	A eleva CS de B com possibilidade de toxicidade	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	B reduz CS de A A eleva CS de B	Significado clínico demonstrável. Contraindicar a associação
			Silfdenafil	A eleva CS de B com possibilidade de toxicidade	Significado clínico demonstrável. Reduzir dose de B para 25 mg
			Contraceptivo oral	A reduz CS de B	Usar contraceptivo alternativo
			Zidovudina Didanosina Zalcitabina Lamivudina Estavudina Amprenavir Ritonavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Tipranavir	IP		Ritonavir	Efeito sinérgico contra o HIV	
			Etravirina	Antagonismo	Não deve ser associado
			IPs	Antagonismo	Não deve ser associado

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Zalcitabina (ddC)	NITR	Ausente	Alimentação	Sem interação	Alimentação livre
			Zidovudina Abacavir Nevirapina Delavirdina Efavirenz Nelfinavir Indinavir Ritonavir	Sem interação	Atividade antirretroviral menos potente
			Didanosina	Aumento do risco de neurite e pancreatite	Contraindicar a associação pelo risco de toxicidade
			Estavudina	Aumento do risco de toxicidade neurológica	Associação não recomendada pelo risco de neurite
			Lamivudina	Antagonismo entre A e B por competição na fosforilação	A redução da eficácia de A e B contraindica seu uso associado
			Ácido valpróico Pentamidina Álcool	Somação de toxicidade pancreática	Evitar a associação
			Isoniazida Etionamida Fenitoína Vincristina Cisplatina Dapsona	Aumento do risco de neurite periférica	Evitar a associação
			Zidovudina Nevirapina Efavirenz Saquinavir Ritonavir Nelfinavir Indinavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV
Zidovudina (AZT - ZDV)	NITR	Ausente	Alimentação	Redução na absorção com alimentos, sobretudo gordurosos	Administrar fora da alimentação
			Lamivudina Zalcitabina Delavirdina Efavirenz Nevirapina Ritonavir	Sem interação	Sem recomendação especial

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Zidovudina (AZT - ZDV) (cont.)			Abacavir	Somação de toxicidade hematológica (depressão medular)	Se necessária a associação, acompanhar quadro hematológico
			Amprenavir	B eleva CS de A em ~ 30%	Sem significado clínico
			Didanosina	B eleva CS de A em ~ 35%. A reduz CS de B em ~ 20%	Sem significado clínico
			Estavudina	Antagonismo entre A e B por competição da timidino-quinase na fosforilação	A redução da eficácia de A e B contraindica seu uso associado
			Indinavir	B eleva CS de A em ~ 30%	Sem significado clínico
			Nelfinavir	A eleva CS de B em ~ 15%	Sem significado clínico
			Rifampicina Rifabutina	B reduz CS de A em ~ 50%	Se necessária a associação, aumentar dose de A
			Claritromicina	B reduz CS de A	Substituir por azitromicina ou administrar B 3 h após A
			Fluconazol Ácido valpróico	B eleva CS de A em ~ 75% com potencial toxicidade de A	Evitar a associação
			Atovaquona Dapsona Pentamidina	B eleva CS de A em 35%, com risco de toxicidade	Risco maior de mielodepressão Acompanhar quadro hematológico
			Probenecida	B eleva CS de A em ~ 120% com risco de toxicidade	Evitar a associação
			Pirimetamina	A pode antagonizar B contra *Toxopl. gondii*	Evitar a associação

Tabela 29.1 (cont.)
Interações das Drogas Antirretrovirais

A Agente Antirretroviral	Atividade Antirretroviral	Atividade Metabólica	B Droga Associada	Efeito	Comentários
Zidovudina			Lamivudina Zalcitabina Didanosina Nevirapina Efavirenz Delavirdina Indinavir Ritonavir Saquinavir Nelfinavir Amprenavir	Efeito sinérgico contra HIV	Associações empregadas na terapia anti-HIV

NITR – Nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa; NNITR - Não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa; IP – Inibidor de protease; CS – Concentração sangüínea; HIV - Vírus da imunodeficiência humana
Fontes de Consulta: Acosta EP e col.; American Foundation for AIDS Research (amfAR).; Bartlett JG.; Calgary Regional Health Authority. Southern Alberta Clinic.; De Vrieze P.; Dormont J.; Flexner C & Piscitelli S.; Gallant JE & Murphy R.; Garey KW & Rodvold KA.; Gilbert DN e col.; Kempfr DJ e col.; Kuritzkes DR e col.; Malaty LI & Kupper JJ.; Mulcahy BM e col.; Pham PA & Flexner C.; Piscitelli SC e col.; Rachid M & Schechter M.; Sahai J.; Sociedad Argentina de SIDA.; Stanley SK e col.; Taburet AM & Singlas E.; Tseng AL & Foisy MM.; U.S. Food and Drug Administration (FDA).; Van Cleef GF e col.

Neste Capítulo discutiremos as substâncias com atividade antirretroviral, utilizadas atualmente (dezembro de 2013) no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As drogas serão apresentadas de acordo com sua atividade no ciclo da reprodução do HIV na célula humana e sua constituição química.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Por ação das drogas inibidoras da transcriptase reversa, ocorre a inibição da replicação viral, ao ser inibida a transformação do vírus da imunodeficiência humana de ARN para ADN. As drogas com essa ação podem ser análogas de nucleosídeos, não nucleosídeos e nucleotídeos. Os ITRNs estão associados à toxicidade mitocondrial. Lamivudina, entricitabina, abacavir e tenofovir são os ITRNs menos propensos a essa alteração.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRN)

Nucleosídeo é uma substância composta por dois elementos: uma base purínica ou pirimidínica e um açúcar (uma pentose). Quando o composto contém também ácido fosfórico constitui-se um nucleotídeo e o conjunto de nucleotídeos forma os ácidos nucleicos. Nos ácidos ribonucleicos (ARN), o açúcar é a ribose; nos ácidos desorribonucleicos (ADN), o açúcar é a desoxirribose.

As substâncias inibidoras da transcriptase reversa análogas de nucleosídeos têm atividade antirretroviral por agirem competitivamente com os nucleosídeos naturais que formam o vírus, na ligação com a enzima. Em sua forma ativa, fosforilada, estas substâncias interrompem a constituição da partícula viral, porque a enzima as incorpora à cadeia de ADN em crescimento, em lugar do nucleosídeo natural. As substâncias análogas de nucleosídeos inibidoras da transcriptase reversa geralmente têm atividade contra os vírus HIV-1, HIV-2 e podem agir em outros vírus, como o da hepatite B, o Epstein-Barr e outros vírus Herpes. Fazem parte desse grupo a zidovudina, a zalcitabina, a didanosina, a estavudina, a lamivudina, o abacavir e a entricitabina. A zalcitabina há muito tempo foi retirada de uso por sua ação pouco potente e a estavudina foi descontinuada recentemente devido aos efeitos adversos frequentes e graves (lipodistrofia, distúrbio de metabolismo lipídico, risco cardiovascular).

Zidovudina (AZT; ZDV)

A zidovudina, conhecida inicialmente como azidotimidina e pelas siglas AZT e ZDV, correspondendo à 3'-azido-2',3'-dideoxitimidina, é um nucleosídeo pirimidínico análogo da timidina que, em sua forma natural, é inativo contra os vírus da imunodeficiência humana tipos 1 e 2. Contudo, após sua administração e penetração nas células infectadas ou não pelos vírus, a droga é fosforilada em três etapas por meio de enzimas (quinases) celulares, formando-se um derivado trifosfato que é a substância ativa. O trifosfato de zidovudina inibe a ADN-polimerase das células e dos vírus, sendo particularmente ativa contra a transcriptase reversa do HIV, a qual é cerca de 100 vezes mais sensível à inibição pelo fármaco do que as ADN-polimerases celulares. Por sua analogia estrutural com a timidina, o fosfato de AZT age como um substrato alternativo e é utilizado de maneira errônea pela transcriptase reversa, sendo incorporado à cadeia do ADN viral em lugar da timidina. Em resultado dessas ações, fica interrompida a replicação da cadeia do ADN viral.

Além de sua ação antiviral, a AZT pode agir sobre as polimerases de células do hospedeiro, causando efeitos tóxicos. Em particular, as células germinativas do sistema hematopoiético são mais sensíveis, podendo resultar em anemia e neutropenia com o uso prolongado da droga. A zidovudina apresenta também ação bactericida contra bactérias gram-negativas da família das enterobactérias, mas não tem ação contra os germes gram-positivos, bactérias anaeróbias, fungos, micobactérias e pseudomonas. Também não age contra *Toxoplasma* e *Pneumocystis*, mas tem alguma ação sobre *Giardia.* Contra os vírus que infectam o homem, a AZT além de agir contra o HIV-1, inibe também o HIV-2 e o vírus de Epstein-Barr, o que se deve à seletiva sensibilidade da transcriptase reversa destes vírus à substância.

A zidovudina é bem absorvida por via oral, tendo biodisponibilidade de 63% ao ser administrada em jejum. Os alimentos interferem em sua absorção, retardando e reduzindo os níveis séricos. Em pacientes com diarreia, a absorção por via oral da zidovudina não é prejudicada. Este fármaco é também administrado por via intravenosa, sobretudo durante o trabalho de parto em gestantes infectadas pelo HIV. Pode, também, ser administrado por via retal, utilizando-se a solução para uso IV. Penetra no interior das células, inclusive de linfócitos, exercendo ação antiviral no meio intracelular. Atravessa a barreira hematoencefálica, atingindo concentração no líquido cefalorraquidiano correspondente a 50% a 60% do nível sanguíneo. Dessa maneira, a droga atinge concentração útil no local de replicação do HIV no sistema nervoso central.

A AZT é metabolizada no fígado e sofre interações com vários medicamentos. Por isso, devem-se ter precauções na sua administração em pacientes com insuficiência hepática ou junto com drogas que também sofrem glicurono-conjugação, tais como sulfonamidas, cloranfenicol, anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos narcóticos. Nessas situações, a meia-vida da zidovudina pode ser prolongada e ocorrer acúmulo tóxico se não se promover ajustes na dose ou no intervalo de sua administração. Ao contrário, o uso concomitante da zidovudina com a rifampicina pode diminuir a concentração e meia-vida da zidovudina, devido à atividade indutora de enzimas microssomais hepáticas pela rifampicina. Também foi observado efeito antagônico da combinação da AZT com a estavudina. A zidovudina não deve ser utilizada com a estavudina devido ao antagonismo demonstrado *in vitro* e *in vivo*.

Em pacientes com insuficiência renal, a posologia da AZT não sofre alterações. Em crianças prematuras, a vida-média da zidovudina é prolongada, devido à diminuição de sua depuração, recomendando-se redução na dose a ser administrada a estes pacientes. Em pacientes com alterações neurológicas devidas ao HIV, a AZT tem proporcionado melhoras em quadros de demência e de neuropatia periférica.

A zidovudina atravessa a placenta e dá concentração fetal similar à materna. A droga mostrou-se capaz de reduzir a transmissão materno-fetal do vírus da imunodeficiência humana, de 25,5% para 8,3%, ao ser administrada a gestantes infectadas. Em alguns ensaios clínicos randomizados foi observado que, com a associação da zidovudina à lamivudina, a taxa de transmissão vertical pode ser reduzida para 2%, porém acarreta maiores chances de

o vírus apresentar mutações e, consequentemente, resistência.

A maioria das crianças nascidas de mães que estavam em uso da zidovudina não apresenta manifestações clínicas de gravidade relacionadas ao uso da droga (anemia não é rara nestas crianças, mas é reversível). Contudo, existem relatos de alterações no ADN mitocondrial de crianças nascidas de mães que usaram a AZT, com o desenvolvimento de encefalomielopatia, alterações psicomotoras e visuais, anemia e hiperlactatemia (Poirier e col.; Tovo e col.). Por tal motivo, o emprego da zidovudina na gestante visando a prevenção da transmissão maternofetal deve ser evitado no primeiro trimestre da gestação, indicando-se o início da profilaxia a partir da 14ª semana. A maioria dos especialistas recomenda, porém, que a droga deve ser continuada nas que se encontravam em seu uso terapêutico ao engravidar.

A zidovudina é uma droga tóxica e pode causar efeitos adversos graves, em especial depressão medular. Recomenda-se evitar o uso desse medicamento em casos de anemia (Hb < 10g/dl) e/ou neutropenia (neutrófilos < 1.000 células/mm^3). Em pacientes com anemia secundária à infecção pelo HIV, o uso do AZT pode reverter esse quadro laboratorial; porém, os índices hematimétricos devem ser monitorados até a estabilização da anemia. Anemia e neutropenia ocorrem em 16% a 25% dos pacientes sob tratamento, sendo mais frequentes em pessoas que já apresentaram contagem reduzida de hemácias e neutrófilos, baixo número de linfócitos CD4 e carência de vitamina B12. Com o atual uso de doses menores da droga, a necessidade de transfusões diminuiu, pois a anemia é menos grave. Hipoplasia de medula pode desenvolver-se com a continuação do tratamento, podendo ser reversível ou não. O uso concomitante de acetaminofen aumenta o risco de granulocitopenia. Também o uso combinado da AZT com o ganciclovir em pacientes com citomegalovirose frequentemente acompanha-se de aumento da toxicidade hematológica de ambas as drogas (anemia, neutropenia). O mesmo ocorre com o emprego da flucitosina, em pacientes com candidíase ou criptococose e com a ribavirina no tratamento dos pacientes coinfectados com a hepatite C. Além dos efeitos hematológicos, a zidovudina causa cefaleia, tonteira, insônia e náuseas com alguma frequência. Porém, geralmente esses efeitos são transitórios e melhoram a partir do segundo mês da terapia. São também referidas reações decorrentes de neurotoxicidade, manifestadas por confusão mental, agitação psicomotora e convulsões. Outro efeito adverso do AZT é a lipoatrofia. As causas são multifatoriais e de difícil manejo podendo comprometer a adesão à terapia. Ademais, é descrito um quadro, raro, de acidose lática acompanhada de hepatomegalia e esteatose, potencialmente fatal.

A zidovudina é, atualmente, recomendada para adultos na dose de 300 mg, de 12/12 horas. Sua administração deve ser realizada com o estômago vazio ou com alimentos com baixo teor de gordura. Alguns estudos têm demonstrado que a dose diária de 500 a 600 mg, em adultos, é tão eficaz quanto doses maiores, tendo a vantagem de diminuir a toxicidade. Em crianças, de 3 meses a 12 anos, a zidovudina tem sido utilizada na dose de 120 mg/m^2 a cada seis horas, ou 160 a 180 mg/m^2 a cada oito horas, não excedendo a dose total diária do adulto.

Em gestantes infectadas, a zidovudina é administrada na dose de 600 mg/dia, em duas tomadas diárias, combinada com outros antirretrovirais, a partir da 14ª semana de gestação. Durante o trabalho de parto, é administrada por via intravenosa na dose de 2 mg/kg na primeira hora e, em seguida, 1 mg/kg/hora até o parto. Na criança nascida de uma mulher infectada tratada, administra-se a droga sob a forma de xarope ou solução oral, na dose de 2 mg/kg por vez, quatro vezes ao dia, durante seis semanas após o nascimento. O início da quimioprofilaxia deve ser imediatamente após o nascimento, podendo ocorrer até duas horas após o parto. Este esquema terapêutico é também recomendado para recém-nascidos filhos de mães infectadas que não receberam tratamento, devendo-se aumentar a dose para 3 mg/kg por vez após duas semanas de nascido.

Nos profissionais da saúde que sofreram um acidente por objeto perfurante ou cortante ou sofreram exposição de mucosa a sangue de paciente HIV positivo é recomendada a administração da zidovudina associada à lamivudina (situações de menor risco). Nas si-

tuações de alto risco, uma terceira droga deve ser associada, como o lopinavir/ritonavir, ou tenofovir, ou atazanavir ou efavirenz. O tratamento é recomendado por quatro semanas, nas doses habituais.

Duas vias de resistência têm sido descritas em pacientes que tiveram falha terapêutica com o uso da zidovudina. A resistência ocorre mais facilmente com o uso de monoterapia ou terapia dupla. As mutações dos análogos da timidinas (TAM) podem estar presentes no gene da transcriptase reversa nas posições 41, 210 e 215 (TAM 1) e nas posições 67, 70 e 219 (TAM 2). Embora os fatores responsáveis pela emergência de cada via ainda não estejam totalmente estabelecidos, sabe-se que a via das TAM 1 confere maior nível de resistência à zidovudina e maior reação cruzada a outros ITRNs quando comparada a TAM 2.

A zidovudina faz parte da RENAME e está disponível no Brasil na rede de atendimento governamental à saúde em cápsulas com 100 mg e em associação à lamivudina, na dose fixa de 300 mg de zidovudina e 150 mg de lamivudina. A solução oral contém 10 mg/ml (frascos de 200 ml) e o frasco-ampola para uso intravenoso, de 20 ml, contém 10 mg/ml (frasco-ampola com 200 mg). Esse antirretroviral é também disponível isoladamente na especialidade farmacêutica de referência Retrovir® (GlaxoSmithKline) e em produtos similares, e associado à lamivudina na especialidade farmacêutica de referência Biovir® (GlaxoSmithKline).

Estavudina (d4T)

A estavudina, conhecida pela sigla d4T, é um nucleosídeo pirimidínico análogo da timidina, correspondendo à 2',3'-dideoxi-2'-3'-dideidrotimidina. Seu mecanismo de ação é similar ao da zidovudina. É bem absorvida quando administrada por via oral, com biodisponibilidade de 64%. Não sofre interferência dos alimentos na absorção e é estável em meio ácido. Sua meia-vida intracelular é de três horas. Atinge concentração terapêutica no sistema nervoso. É menos mielotóxica do que a AZT, embora os pacientes possam apresentar macrocitose sem anemia significativa. Por outro lado, é neurotóxica, podendo causar neuropatia periférica.

Apresenta efeito sinérgico *in vitro* com a didanosina, zalcitabina e lamivudina e efeito antagônico com a zidovudina. Por esse motivo, não deve ser usada em associação com o AZT. Também não deve ser utilizada em associação com a didanosina, pois pode ocorrer potencialização na neuropatia periférica causada pelas drogas. Como outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, pode também inibir a ação da DNA polimerase-γ mitocondrial, levando a casos graves de acidose lática e esteatose hepática. Este, provavelmente, também é o mecanismo desencadeante da neuropatia periférica. Nos pacientes que presentarem elevação rápida das aminotransferases, a droga deverá ser suspensa. A estavudina atravessa a barreira placentária, mas deve ser evitado seu uso em gestantes e em nutrizes, pois é desconhecido, até o momento, seus efeitos no feto e no lactente.

A dose da estavudina para os pacientes com mais de 60 kg é de 40 mg a cada 12 horas e nos pacientes com menos de 60 kg é de 30 mg a cada 12 horas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) atualmente recomenda a dose de 30 mg, 12/12 h, mesmo para os pacientes com mais de 60 kg, por ter a mesma eficácia e o menor risco de eventos adversos. Os pacientes pediátricos com menos de 30 kg devem fazer uso de 1 mg/kg a cada 12 horas e os que tiverem mais de 30 kg e menos de 60 kg devem fazer uso de 30 mg a cada 12 horas.

A estavudina é bem tolerada quando administrada por via oral, podendo o paciente apresentar cefaleia, dor abdominal e astenia. O principal efeito colateral é a neuropatia periférica, que acomete 15% a 20% dos casos, especialmente os pacientes em fase avançada de infecção pelo HIV, quando a dose é superior a 2 mg/kg/dia e quando associado à didanosina. A neuropatia é tempo-dose dependente e é caracterizada pelo aparecimento de parestesias, principalmente por sensação de formigamento e dormência nos pés e nas mãos, podendo chegar à dificuldade de locomoção. É reversível com a interrupção da terapia, em tempo que pode ser prolongado. Após a resolução dos sintomas, a droga pode ser reiniciada com a metade da dose anterior. Pancreatite ocorre

em 1% a 2% dos pacientes, especialmente nos que estiverem em uso de didanosina. Os efeitos colaterais mais graves são a acidose lática e a esteatose hepática. Os pacientes que apresentam elevação do ácido lático devem ter a medicação interrompida. A administração de tiamina pode reverter o quadro de esteatose hepática. Também pode ocorrer a presença de lipoatrofia e lipodistrofia.

Alguns casos já foram relatados de acidose lática e de pancreatite em mulheres grávidas ou no pós-parto em uso de didanosina e estavudina. Desses, três casos foram fatais. Portanto, o uso da estavudina deve ser evitado, sendo essa droga a última opção na escolha do uso dos análogos. A associação didanosina/estavudina não é mais usada para virgens de terapia e o seu uso no resgate deve ser evitado. Usar em gestantes somente quando o benefício for claramente superior ao risco.

A estavudina não deve ser utilizada com a lamivudina devido ao antagonismo demonstrado *in vitro* e *in vivo*.

Em nota técnica emitida recentemente pelo Ministério da Saúde, a estavudina não é mais recomendada como opção de ITRN para início de terapia devido à existência de outras opções terapêuticas com melhor perfil de toxicidade. Recomenda-se que pacientes ainda em uso desse medicamento tenham seu esquema revalidado e substituído.

A estavudina consta da RENAME e está disponível nos centros governamentais de atendimento aos pacientes com infecção pelo HIV, apresentada em comprimidos com 40 mg e 30 mg e em solução oral com 5 mg/5 ml. Esse antirretroviral é também disponível na apresentação genérica (Estavudina[G]) e na especialidade farmacêutica de referência Zeritavir® (Bristol-Myers Squibb), nas mesmas formulações farmacêuticas.

Lamivudina (3TC)

A lamivudina ou 3TC é a 2',3'-dideoxi-3-tiacitidina, um análogo da zidovudina que apresenta atividade antirretroviral e contra o vírus da hepatite B (HBV). Esse antirretroviral inibe a transcriptase reversa dos HIV-1 e -2, através do seu metabólito ativo. Em combinação com a zidovudina apresenta efeito sinérgico ou aditivo.

A droga inibe a replicação do HBV, reduzindo o dano hepático nos pacientes portadores de hepatite B crônica com replicação viral e doença hepática compensada, incluindo os pacientes HbeAg negativos. Também pode suprimir a replicação viral do HBV nos pacientes transplantados e nos pacientes coinfectados com HIV.

A lamivudina é bem absorvida por via oral, com biodisponibilidade de 85%. Os alimentos não interferem em sua absorção. Apresenta meia-vida plasmática de 2½ horas; entretanto, a meia vida intracelular de seu metabólito ativo, o trifosfato de lamivudina, é de aproximadamente 15 horas, o que pode favorecer a administração da lamivudina em dose única diária. Aproximadamente 70% da droga inalterada são eliminados na urina, através da filtração glomerular e da secreção tubular ativa. Somente 10% da droga apresentam metabolismo hepático.

Nos pacientes com insuficiência renal, a dose diária da lamivudina deve ser reajustada para 150 mg/dia quando o *clearance* de creatinina (CC) for entre 30 e 50 ml/min; para 50 mg/dia quando o CC estiver entre 10 e 30ml/min; e para 25 mg/dia quando o CC for inferior a 10 ml/min. Não há necessidade de reajuste da dose nos pacientes com insuficiência hepática.

A lamivudina é administrada por via oral e, em geral, é bem tolerada. Seus principais efeitos adversos são cefaleia, náusea, diarreia, dor abdominal e insônia, e costumam ser de pequena intensidade e pouco frequentes. Pancreatite é o efeito colateral mais grave relacionado com a lamivudina e é mais comum em crianças. Dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos a lamivudina é o que menos interage com a DNA polimerase-γ e, consequentemente, o que está menos relacionado com acidose lática.

A lamivudina administrada a gestantes com hepatite B previne a transmissão materno-fetal do vírus, reduz a ocorrência de complicações na gestação e não ocasiona efeitos adversos para o feto e a criança. (Su e col.). Seu uso em gestantes infectadas pelo HIV não ocasionou toxicidade no concepto.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que a lamivudina seja mantida nos esquemas antirretrovirais mesmo na presença de resistência. A presença da mutação M 184V confere resistência ao 3TC, porém sua presença aumenta a atividade inibitória da zidovudina e do tenofovir, podendo reverter parcialmente a resistência a esses medicamentos. Adicionalmente, essa mutação tem impacto favorável no *fitness* viral. Portanto, mesmo na presença dessa mutação, a lamivudina deve ser mantida no esquema de resgate com AZT e TDF. Por outro lado, a presença dessa mutação pode prejudicar a resposta ao abacavir e, possivelmente, à didanosina, nos esquemas de resgate.

A posologia para os pacientes adultos com infecção pelo HIV é de 150mg a cada 12 horas, ou 300 mg em dose única diária. Para os pacientes com infecção crônica pelo HBV é de 100 mg/dia. A posologia dos pacientes pediátricos é de 4 mg/kg a cada 12 horas e nos neonatos, de 2 mg/kg a cada 12 horas.

Nos pacientes com insuficiência renal, a dose diária da lamivudina deve ser reajustada para 150 mg/dia quando o *clearance* de creatinina (CC) for entre 30 e 50 ml/min; para 50 mg/dia quando o CC estiver entre 10 e 30 ml/min; e para 25 mg/dia quando o CC for inferior a 10 ml/min. Não há necessidade de reajuste da dose nos pacientes com insuficiência hepática.

No Brasil, a lamivudina consta da RENAME e está disponível nos centros governamentais de atendimento a pacientes com infecção pelo HIV, apresentada em comprimidos com 150 mg ou em solução oral contendo 10mg/ml. É comercializada em apresentação genérica (Lamivudina[G]) e na especialidade farmacêutica de referência Epivir® (GlaxoSmithKline). A lamivudina é também disponível em associação com a zidovudina em um mesmo comprimido, conforme referido no item sobre a zidovudina.

Didanosina (ddI)

A didanosina ou ddI, constituída pela dideoxinosina, é um nucleosídeo purínico análogo da inosina. Para exercer sua ação virustática sobre os retrovírus, essa droga deve sofrer transformação intracelular, sendo convertida a uma molécula trifosforilada, o trifosfato de 2', 3'-dideoxiadenosina (ddATP), metabólito que inibe a replicação do HIV através da inibição da transcriptase reversa. A didanosina age sobre o HIV tanto em linfócitos T como em monócitos, distinguindo-se por manter atividade intracelular prolongada.

A absorção da didanosina é melhor se ingerida com o estômago vazio, quando sua biodisponibilidade absoluta pode chegar a 42%. Se sua ingestão for realizada com alimentos, a absorção sofrerá um decréscimo de 50%. O ideal é que a didanosina seja ingerida 60 minutos antes ou duas horas após qualquer alimentação, para que seja alcançada a concentração plasmática ativa contra os HIV. A meia-vida plasmática da ddI é de aproximadamente 1½ hora; entretanto, a prolongada meia-vida intracelular da sua forma ativa, o trifosfato, entre oito e 24 horas, torna possível a administração da didanosina em duas tomadas ao dia ou, mesmo, em dose única diária.

Em decorrência do tampão utilizado para melhorar sua absorção, a didanosina não pode ser administrada concomitantemente com outras drogas. Entre elas as fluoroquinolonas, tetraciclinas, dapsona, cetoconazol, itraconazol, delavirdina, indinavir e nelfinavir, devendo estas drogas ser administradas duas horas antes da didanosina. Há aumento da concentração da didanosina na administração conjunta com ganciclovir, alopurinol e tenofovir aumenta e diminuição com metadona.

A didanosina tem pequena penetração no sistema nervoso central, alcançando no liquor somente 20% da concentração plasmática, motivo pelo qual é pequena a eficácia da substância em pacientes com manifestações neuropsiquiáticas resultantes da infecção cerebral pelo HIV. É metabolizada parcialmente no fígado, eliminando-se por via renal, por filtração glomerular e secreção tubular, como droga ativa somente 20% da dose administrada por via oral e cerca de 55% da dose administrada por via intravenosa.

A dose da didanosina, por via oral, em pacientes com mais de 60 kg é de 200 mg a cada 12 horas ou 400 mg em dose única diária, e nos pacientes com menos de 60 kg é de 125 mg a cada 12 horas ou 250 mg em dose única diária. Para a administração em dose única diária

deve-se respeitar a dose diária total de acordo com o peso do paciente.

A dose pediátrica é de 90 mg/m^2 a cada 12 horas e de 180 mg/m^2 quando administrada uma vez ao dia. Cada administração da droga deve ser feita duas horas após ou 60 minutos antes das refeições. A dose da didanosina nos pacientes com insuficiência renal deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina. Nos pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 ml/min, a dose pode ser a mesma ou ser reduzida em 50%; com depuração de creatinina entre 10 e 29 ml/min, a dose total não deve ultrapassar 150mg/dia nos pacientes com peso superior a 60 kg e 100 mg/dia nos pacientes com peso inferior a 60 kg. Nos enfermos com depuração da creatinina menor que 10 ml/min, a dose não deve ultrapassar 100 mg/dia nos com peso superior a 60 kg, ou 75 mg/dia, nos com peso inferior a 60 kg. Nos pacientes em diálise peritoneal, a dose deve ser administrada preferencialmente após a diálise, não sendo necessária dose suplementar após a hemodiálise.

A toxicidade mais grave relacionada com o uso da didanosina é a pancreatite. Cerca de 20% dos pacientes em uso de ddI podem apresentar elevações dos níveis séricos da amilase e cerca de 7% podem apresentar pancreatite clínica, tendendo a ocorrer mais tardiamente com o uso do medicamento. Pode apresentar-se de forma branda até fatal. Deve-se interromper permanentemente o uso da didanosina após um episódio de pancreatite. Pacientes com história de alcoolismo e pancreatite não devem fazer uso da didanosina.

A didanosina, assim como os outros análogos do nucleosídeo, é um inibidor da ADN-polimerase-γ, a enzima responsável pela síntese de ADN mitocondrial. Essa toxicidade mitocondrial pode resultar em acidose lática, lipoatrofia, esteatose hepática e em outros efeitos colaterais, como a própria pancreatite e a neuropatia periférica. A acidose lática é caracterizada por fadiga, mialgia, elevação da aldolase sérica e elevação do ácido lático sérico. Deve-se interromper o uso das medicações caso haja suspeição clínica de acidose lática.

A toxicidade mais frequente é a neuropatia periférica (dose e tempo dependente), acometendo cerca de 5% a 20% dos pacientes em uso de 400 mg/dia de ddI. Tende a ocorrer após a décima semana de uso da droga, sendo reversível com sua suspensão. Podem ocorrer, ainda, diarreia, irritabilidade, insônia e alterações laboratoriais, como hiperuricemia, hipertrigliceridemia, elevações das transaminases e alterações da glicemia.

A resistência à didanosina durante a monoterapia ou terapia dupla foi associada a presença da mutação L74V no gene da transcriptase reversa.

A didanosina consta da RENAME e está disponível nos centros governamentais de atendimento a pacientes com infecção pelo HIV, apresentada em comprimidos com 25 mg e 100 mg e em pó para solução oral com 4 g. É disponível na especialidade farmacêutica denominada Videx® (Bristol-Myers Squibb) em comprimidos com 25 mg, 100 mg e 200 mg, este último utilizado para a administração em dose única diária, e em pó para preparo de solução oral.

No final de 2000, foi licenciada uma nova formulação da ddI, a ddI entérica, em comprimidos revestidos para facilitar a absorção do medicamento sem que seja necessário um jejum tão rigoroso. Está disponível em cápsulas de 250 mg e 400 mg para uso em dose única diária.

Abacavir (ABC)

O abacavir, também conhecido pela sigla ABC, é um nucleosídeo purínico análogo da guanosina. O abacavir tem uma fosforilação enzimática única, produzindo a sua forma ativa, o trifosfato carboxílico de guanosina. Dessa forma, o abacavir não compete com a fosforilação intracelular dos outros inibidores da transcriptase reversa. É através da sua forma ativa, trifosfato carboxílico de guanosina, que o abacavir inibe a transcriptase reversa do HIV-1, resultando no término da cadeia de DNA e na interrupção do ciclo de replicação viral.

O abacavir é bem absorvido por via oral, com biodisponibilidade de 83%, não sendo afetada a absorção pelos alimentos. Assim como os outros análogos de nucleosídeos, o abacavir é um inibidor da ADN-polimerase-γ, a enzima responsável pela síntese de ADN mitocondrial. Essa toxicidade mitocondrial pode

resultar em acidose lática, esteatose hepática e em outros efeitos colaterais, como miopatias, pancreatite e neuropatia periférica, mas estes quadros não são frequentes. É excretado na urina em maior parte sob a forma de metabólitos e somente 2% na forma inalterada da droga. Deve ser evitado nas gestantes, pois seus efeitos no feto são desconhecidos.

O abacavir é bem tolerado, sendo incomuns efeitos colaterais que levem à interrupção da droga. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, mal-estar e fadiga. O efeito colateral mais grave é a reação de hipersensibilidade, que pode ocorrer em até 5% dos casos. A reação de hipersensibilidade é caracterizada pelo aparecimento de febre (80%), *rash* cutâneo (70%), sintomas gastrintestinais (50%), mialgia, cefaleia e, mais recentemente, foram descritos sintomas respiratórios, mimetizando um quadro gripal. Geralmente ocorre nas primeiras seis semanas de tratamento. A reação de hipersensibilidade tende a desaparecer em 24-48 horas após a interrupção do tratamento, o que normalmente não ocorre com as infecções respiratórias, podendo ser esta uma maneira de se realizar o diagnóstico diferencial. Não existe achado laboratorial característico, mas se pode observar linfopenia, elevações das transaminases, principalmente a ALT, e da CPK. Uma vez diagnosticada a reação de hipersensibilidade ao abacavir, a droga deve ser suspensa e não mais reintroduzida. Alguns casos de óbito foram descritos com a reintrodução do abacavir após diagnóstico da síndrome de hipersensibilidade. Também têm sido descritos casos de acidose lática e de esteatose hepática nos pacientes em terapia com abacavir. O teste HLA 5701 pode ser realizado antes de ser iniciado o uso da droga. Com o resultado do teste negativo, a possibilidade de o paciente desenvolver reações adversas por hipersensibilidade é menor que 1%. Sem realizar o teste, os trabalhos demonstram que na America Latina, o risco de desenvolver reação de hipersensibilidade após iniciar o uso do ABC é em torno de 5%.

O abacavir está indicado na terapia antirretroviral, em associação com outros inibidores da transcriptase reversa, observando-se efeito sinérgico, *in vitro,* com zidovudina, nevirapina e amprenavir. Observou-se, também *in vitro*, efeito aditivo e/ou sinérgico nas combinações com lamivudina e didanosina e atividade aditiva com os inibidores da protease. A dose recomendada é de 300 mg a cada 12 horas para os adultos e de 8 mg/kg, duas vezes ao dia, para crianças de três meses a 13 anos de idade, respeitando a dose máxima de 600 mg/dia. Pode ser realizada a dose de 600 mg em dose única diária.

O abacavir faz parte da RENAME e está disponível nos centros governamentais de atendimento a pacientes com infecção pelo HIV. É comercializado sob a forma de sulfato de abacavir na especialidade farmacêutica de referência Ziagenavir® (Glaxo-Wellcome) em comprimidos com 300 mg e em solução oral com 20mg/ml; ou coformulado com a lamivudina em um único comprimido contendo 600 mg de abacavir associado a 300 mg de lamivudina, disponível sob o nome comercial de Kivexa® (GlaxoWellcome).

No ano de 2008, foram publicados trabalhos observacionais de ensaios clínicos (D.A.D. e SMART) relatando uma provável relação do abacavir com o aumento do risco de infarto agudo do miocárdio em uso recente da droga (com menos de seis meses de uso) e elevação do nível sérico de fatores inflamatórios como interleucina-6 e proteína C reativa. Contudo, outros trabalhos randomizados (HEAT) não confirmaram estes dados.

Entricitabina (FTC)

A entricitabina, também conhecida pela sigla FTC, é um nucleosídeo análogo da citosina, constituído pela dideoxifluoro-tiacitidina. Foi conhecida inicialmente pelas siglas FTC e 524W91, e tem atividade contra o HIV e o vírus da hepatite B. É uma droga muito parecida com a lamivudina, porém cerca de 10 vezes mais potente do que este antirretroviral. Assim como ocorre com os outros ITRNs, precisa sofrer um processo de fosforilação intracelular para a formação do seu metabólito ativo, o trifosfato de FTC. É bem absorvida por via oral, não havendo restrições em relação aos alimentos. É apresentada sob a forma de cápsulas de 200 mg e deve ser prescrita em uma única tomada diária. Em caso de insuficiência renal, a dose deve ser reajustada. Ainda não são conhecidas interações medicamentosas

clinicamente significantes, nem sua segurança de uso na gestante.

Os efeitos adversos mais comuns com a entricitabina são cefaleia, diarreia, náusea e *rash*, que raramente são graves: somente 1% dos participantes dos estudos teve que interromper a medicação. Foi, também, observada alteração da coloração da pele, especialmente hiperpigmentação das regiões palmares, plantares ou de ambas, geralmente assintomática. Não foram, até o momento, relatados casos de acidose lática ou de alterações lipídicas atribuíveis ao uso de entricitabina.

O uso de FTC como parte de esquema antirretroviral está associado com potente supressão de replicação de HBV. Em um estudo, após um ano, a frequência de resistência genotípica (12%) foi bem inferior àquela geralmente encontrada com o uso de lamivudina para o tratamento de infecção pelo vírus da hepatite B.

A entricitabina foi aprovada pela FDA (EUA) na apresentação de cápsulas com 200 mg no produto Emtriva® (Gilead Sciences), mas não está disponível no Brasil.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO NUCLEOSÍDEOS (ITRNN)

As substâncias inibidoras da transcriptase reversa não constituídas por nucleosídeos têm composição química diversa e, ao contrário das ITRNs, agem de modo direto e não competitivo, interagindo com a enzima e causando sua inativação. Tais substâncias agem em seu estado natural, não necessitando ser fosforilada e são específicas contra a transcriptase reversa do HIV-1, não agindo contra o HIV-2 ou o vírus da hepatite B. Estas substâncias são consideradas antirretrovirais da segunda geração. As drogas deste grupo disponíveis para uso clínico são a nevirapina, a delavirdina, o efavirenz e a etravirina. Além dessas, a rilpivirina foi aprovada para o uso em adultos virgens de tratamento.

A limitação do uso de ITRNN de primeira geração (nevirapina, delavirdina e efavirenz) é a baixa barreira genética para resistência. Portanto, a presença de resistência a uma droga dessa classe confere alto índice de resistência para os outros três agentes. A delavirdina foi recentemente descontinuada por ter atividade pouco potente e necessitar ser administrada três vezes ao dia.

Esquemas estruturados com ITRNN, particularmente com efavirenz, possuem melhor perfil de toxicidade, maior comodidade posológica, maiores taxas de adesão ao tratamento em longo prazo, elevada potência de inibição da replicação viral, maior efetividade e maior durabilidade da supressão viral, quando comparados a esquemas estruturados com inibidores da protease.

Nevirapina (NVP)

A nevirapina, conhecida pela sigla NVP, é um inibidor específico, não competitivo da enzima transcriptase reversa do HIV-1. Liga-se diretamente aos radicais de tirosina acarretando uma ruptura do sítio catalítico da enzima, bloqueando sua atividade sobre a polimerase de ADN dependente de ADN e ARN. Não compete com os trifosfatos nucleosídeos e também não inibe a ADN-polimerase humana (ADN-polimerases α, β, γ e δ).

A resistência à nevirapina ocorre rapidamente quando utilizada como monoterapia, podendo surgir até mesmo com uma única dose, como foi evidenciado em um estudo com gestantes em Uganda. Por tal motivo, a droga não é mais recomendada para a prevenção da transmissão vertical da infecção pelo HIV.

A nevirapina é o ITRNN recomendado como primeira linha de tratamento da Sociedade Clínica de Aids da Europa.

No Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, a nevirapina associada à dupla lamivudina/zidovudina era considerada como regime alternativo e atualmente pode ser considerada como primeira linha de tratamento.

No Brasil, a nevirapina é considerada preferencial em relação ao efavirenz em algumas situações, como em mulheres que desejam engravidar ou durante a gestação. Na contraindicação ou intolerância ao efavirenz, a nevirapina é uma opção segura, efetiva e de baixo custo, além de ser produzida pela indústria nacional.

As mutações que conferem resistência à nevirapina: L1001, K101P, K103N/S, V106A/M, V108I, Y181C/I, Y188C/L/H e G190A.

A nevirapina é rapidamente absorvida após sua administração por via oral, e tem a biodisponibilidade de 93%. Pode ser administrada com ou sem alimentos e também não apresenta interferência em sua absorção com antiácidos. Atravessa a barreira placentária e estudos recentes revelaram que a administração de 200 mg de nevirapina no trabalho de parto reduz drasticamente a transmissão vertical do HIV-1. Uma única dose deste fármaco em neonatos é capaz de manter níveis séricos por até uma semana.

A droga com formulação de liberação lenta, para administração em dose única diária, foi aprovada pelo FDA em 2011. Porém, no Brasil, a apresentaçãoo disponível não permite o uso 1 vez ao dia.

As combinações nevirapina/abacavir/lamivudina ou nevirapina/entricitabina/tenofovir foram classificadas como regimes aceitáveis, porém que precisam ser utilizadas com cautela. São regimes considerados alternativos pela Sociedade Internacional de Antivirais dos EUA. Ensaios clínicos pilotos sugerem que a eficácia virológica da combinação nevirapina/entricitabina/tenofovir é questionável.

Os resultados do ensaio clínico ARTEN sugeriram que a eficácia dos esquemas nevirapina/entricitabina/tenofovir e atazanavir/ritonavir/entricitabina/tenofovir foram semelhantes. Entretanto, existe uma maior taxa de descontinuação devido à toxicidade com o uso da nevirapina.

De acordo com o ensaio clínico OCTANE 2, que comparou a nevirapina à associação lopinavir/ritonavir, também são semelhantes as eficácias virológicas dos esquemas nevirapina/entricitabina/tenofovir e lopinavir/ritonavir/entricitabina/tenofovir. Porém, a taxa de descontinuidade da nevirapina também é maior devido a efeitos adversos.

A nevirapina reduz os níveis séricos dos inibidores da protease, principalmente indinavir e saquinavir. Como o saquinavir tem baixa biodisponibilidade, não se recomenda a associação nevirapina/saquinavir. Alguns pesquisadores recomendam ajustar a dose do indinavir para 1.000 mg a cada oito horas na associação nevirapina/indinavir. Não há a necessidade de alterar as doses do nelfinavir, do ritonavir e do amprenavir quando associados à nevirapina. No entanto, é necessário ajustar a dose do lopinavir/ritonavir quando associado à nevirapina. O cetoconazol tem seu nível sérico reduzido em até 63% e a nevirapina tem seu nível sérico elevado em até 30% quando administrados concomitantemente. Há poucos dados em relação ao uso da associação nevirapina/rifampicina e nevirapina/rifabutina; entretanto, existem estudos farmacocinéticos que tornam possível a associação destas drogas, com a recomendação de ser avaliada a função hepática persistentemente. Está contraindicado o uso de derivados da erva de São João com a nevirapina, pois esta erva diminui consideravelmente os níveis séricos da droga. A nevirapina reduz a eficácia de contraceptivos orais.

A dose recomendada da nevirapina, para adultos, é de 200 mg/dia por 14 dias, seguida de 400 mg/dia, fracionada em duas tomadas. Este escalonamento reduz a incidência de *rash* cutâneo. Em crianças de dois meses a oito anos de idade, deve-se utilizar 4 mg/kg por duas semanas, seguidos de 7 mg/kg, fracionada duas vezes ao dia. Nos pacientes acima de oito anos, deve-se utilizar 4 mg/kg por duas semanas, seguidos de 4 mg/kg duas vezes ao dia, não devendo exceder 400 mg/dia.

A nevirapina geralmente é bem tolerada, sendo o exantema o efeito colateral mais comum, podendo acometer até 25% dos pacientes. O *rash* cutâneo pode ser leve, moderado e grave, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, ocorrendo mais comumente nas quatro primeiras semanas. Nos casos de exantema leve ou moderado, a dose da nevirapina não deve ser escalonada, ou seja, não se deve progredir para dose plena, até que ocorra resolução do quadro cutâneo. Nos casos graves ou moderados com manifestações sistêmicas, a nevirapina deve ser interrompida e não mais utilizada. Pode ocorrer reação de hipersensibilidade e ela pode ser cruzada com outros inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo. Podem ocorrer desde elevações transitórias da ALT e AST até quadros de insuficiência hepática grave, e já foram relatados alguns casos de hepatite fulminante com evolução para óbito. Em decorrência desses casos, é necessária a monitoração das enzimas hepáticas, nas 18 primeiras semanas de terapia. Embora a hepatotoxicidade possa ocorrer em qualquer paciente, mulheres e indivíduos com células CD4

elevado têm maior risco de hepatotoxicidade. Portanto, a nevirapina deve ser usada com cuidado em mulheres com células CD4 acima de 250/mm^3 e homens com células CD4 acima de 400/mm^3. É comum ocorrer aumento sérico isolado da γ-GT, sem que isto indique a interrupção do uso da nevirapina. Os efeitos colaterais evidenciados nos pacientes pediátricos não foram diferentes dos adultos, com exceção da granulocitopenia, que foi mais comum nos pediátricos. Superdosagem de nevirapina foi evidenciada em pacientes que fizeram uso de 800 a 1.800 mg/dia por 15 dias e os sinais e sintomas mais comuns foram náuseas, vômitos, edema, eritema nodoso, febre, cefaleia, *rash*, perda ponderal e foram resolvidos com a interrupção do uso de nevirapina.

A nevirapina consta da RENAME e está disponível nos centros governamentais de atendimento a pacientes com infecção pelo HIV em comprimidos com 200 mg e em suspensão oral com 50 mg/5 ml. Este antirretroviral é também disponível comercialmente na especialidade farmacêutica de referência Viramune® (Boehringer Ingelheim), nas mesmas apresentações farmacêuticas.

Delavirdina (DLV)

A delavirdina, conhecida pela sigla DLV, foi o segundo inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa licenciado para uso clínico. Sua atividade é similar à da nevirapina e, como esta, só age no HIV-1, sendo considerada um antirretroviral da segunda geração.

Da mesma forma que a nevirapina, o desenvolvimento de resistência acontece rapidamente após a sua utilização como monoterapia. As resistências associadas à delavirdina são K103N, V106M, Y181C, Y188L e P236L.

A delavirdina apresenta uma boa absorção oral e é mais bem absorvida em pH ácido. O uso de antiácidos e de bloqueadores da bomba de prótons interfere com a sua absorção. Caso o uso concomitante da didanosina, ela deve ser administrada pelo menos uma hora após a administração da delavirdina. Os alimentos não interferem com a sua absorção.

A sua eficácia é maior quando utilizada em associação com os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e em indivíduos que não estejam em fase avançada de doença. A dose utilizada é de 400 mg a cada oito horas, podendo os comprimidos do medicamento serem ingeridos inteiros ou dissolvidos em água ou outros líquidos.

O principal efeito colateral da delavirdina, assim como com a nevirapina, é o exantema cutâneo. Este pode acometer até 18% dos pacientes nas primeiras três semanas de uso. Na sua maioria ele é maculopapular, pouco pruriginoso e, em alguns casos, confluente. Na maioria dos casos o exantema é transitório, ocorrendo sua resolução completa com a continuação do tratamento. Em cerca de 3% dos pacientes que apresentam o exantema, há a necessidade de interrupção do uso da medicação. A alteração laboratorial mais observada é a elevação das aminotransferases. Não é conhecida a segurança do uso da delavirdina em gestantes e nutrizes.

A delavirdina é comercializada na especialidade farmacêutica Rescriptor® (Pharmacia) em comprimidos com 100 mg.

Efavirenz (EFV)

O efavirenz, conhecido inicialmente pela sigla DMP 266 e atualmente pela sigla EFV, é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa do HIV-1. Sua atuação se dá pela inibição não competitiva da transcriptase reversa do HIV-1. Não tem ação na transcriptase reversa do HIV-2 e não inibe as ADN-polimerases humanas α, β, γ e δ. Parece ser o mais potente antirretroviral de sua classe e foi o primeiro a ser liberado para uso em dose única diária.

A resistência ao efavirenz parece ocorrer mais lentamente do que com a nevirapina. A resistência habitualmente é cruzada entre as drogas da mesma classe e, assim, os vírus resistentes à nevirapina e à delavirdina também serão resistentes ao efavirenz por resistência cruzada e baixa barreira genética dessas drogas. A etravirina tem uma melhor barreira genética entre os não análogos. Algumas mutações isoladas podem conferir alta resistência ao efavirenz. São elas L1001, K101P, K103N/S, V106M, V108I, Y181C/I, Y188L, G190S/A e P225H. A mutação K103N do vírus HIV, geralmente induzida pelo uso do efavirenz, apesar de provocar resistência completa ao

efavirenz, delavirdina e nevirapina, não compromete o uso da etravirina (quando a mutação não está acompanhada de outras). Por outro lado, mutações como Y181C e G190A, geralmente induzidas pelo uso da nevirapina, provocam resistência cruzada em toda a classe, com uma diminuição importante da sensibilidade à etravirina.

O efavirenz é absorvido por via oral, com biodisponibilidade de 40% a 45%. Não sofre interferência dos alimentos na sua absorção. Entretanto, alimentos ricos em gordura podem elevar a concentração sérica do efavirenz, agravando, deste modo, os efeitos colaterais no sistema nervoso central (SNC).

A longa vida do efavirenz permite a manutenção da supressão da replicação viral caso ocorra irregularidade no horário da tomada de doses. Porém, pode haver maior risco de falha quando há perda de doses.

Por ser metabolizado pelo CYP450, o efavirenz pode interferir com inúmeras drogas. Algumas, como o astemizol, a cisaprida, o midazolan, o triazolan e os derivados da ergotamina, não devem ser utilizadas concomitantemente com o efavirenz, pelo risco de eventos adversos graves. Não há a necessidade de ajuste de dose na associação nelfinavir/efavirenz. O lopinavir/ritonavir deve ter a sua dose aumentada para três comprimidos (cada comprimido de lopinavir/ritonavir com 200/50 mg), duas vezes ao dia, na associação com o efavirenz ou com a nevirapina. A rifampicina diminui em até 20% a concentração plasmática do efavirenz. Entretanto, os estudos demonstram que não é necessário ajuste no uso com rifampicina.

A droga atravessa a barreira placentária, alcançando concentração fetal similar à concentração plasmática materna. Efeitos teratogênicos foram observados em primatas não humanos; por tal motivo, o efavirenz não deve ser administrado às gestantes.

Como o seu metabolismo é hepático, se houver a necessidade de sua administração em pacientes com hepatopatias, preconiza-se o seu uso com monitoração das aminotransferases. Menos de 1% da droga inalterada é eliminado na urina. Com base nesses dados, provavelmente não há necessidade de ajuste de dose na insuficiência renal.

O efavirenz geralmente é bem tolerado, sendo o principal efeito colateral relacionado às manifestações neurológicas. Tonteira, sensação de sonhos vívidos, sono interrompido, pesadelo e insônia são comuns. Estas alterações podem ser minimizadas se o efavirenz for ingerido imediatamente antes de dormir. Esses sintomas tendem a desaparecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso. Desordens psiquiátricas graves como depressão e psicose também podem ocorrer. A indicação do efavirenz deve ser avaliada criteriosamente em pessoas com depressão ou que necessitam ficar em vigília durante a noite.

Os efeitos adversos neurológicos podem ser exacerbados com o uso concomitante do álcool.

Outra alteração muito frequente é o exantema maculopapular, mais frequente em crianças. Farmacodermia grave é rara, acometendo menos de 1% dos pacientes. O *rash* cutâneo geralmente acontece na segunda semana, desaparecendo em uma semana. O uso de antihistamínico, tipo loratadina, pode minimizar este evento. Os achados laboratoriais mais frequentes são as elevações das aminotransferases, que são mais comuns em pacientes portadores de hepatite crônica pelo HBV e HCV. Outra alteração laboratorial frequente é a hipercolesterolemia.

A dose do efavirenz para um adulto com mais de 40 kg é de 600 mg/dia. Este antirretroviral só é recomendado para os pacientes pediátricos maiores de três anos de idade e com mais de 10 kg. Entre 10 e 15 kg, 15 e 20 kg, 20 e 25 kg, 25 e 30 kg e 35 e 40 kg, a dose do efavirenz deve ser de 200, 250, 300, 350 e 400 mg, respectivamente

O efavirenz consta da RENAME e está disponível pelo programa de tratamento dos portadores de infecção pelo HIV, sendo encontrado em centros governamentais de atendimento à saúde em cápsulas com 600 mg e 200 mg. É comercializado na especialidade farmacêutica de referência Stocrin® (Merck Sharp Dohme), apresentado em cápsulas com 50 mg, 100 mg, 200 mg e 600 mg.

Etravirina (ETR)

A etravirina, inicialmente conhecida como TMC 125 e atualmente conhecida como ETR é o mais recente inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo. É uma droga de última geração, aprovada pela FDA, em janeiro de 2008, com atividade contra o vírus HIV-1 resistente aos ITRNNs e de alta barreira genética ao desenvolvimento de resistência.

Membro de uma nova família de compostos diarilpirimidina (DAPY), a etravirina se liga a um encaixe estreito, próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa. É uma molécula flexível e compacta, capaz de se ligar com diferentes conformações.

No Brasil, é recomendada para situações em que, mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicada caso demonstre a sensibilidade plena (S) à ETR e resistência documentada ou falha prévia aos outros ITRNNs.

O desenvolvimento da resistência à etravirina ocorre mais lentamente *in vitro* do que ao efavirenz ou à nevirapina. Análises anteriores dos estudos clínicos de Fase III DUET-1 e DUET-2 consolidados identificaram 17 mutações associadas à resistência (RAMs) a ETR (V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/F/T, Y181C/I/V, G190A/S e M230L). Recentemente, estudos sugeriram que a mutação 138K também reduz a suceptibilidade à etravirina.

A genotipagem pode subestimar a resistência à etravirina pela baixa sensibilidade a mutações selecionadas no passado.

Nos estudos DUET 1 e 2, foram avaliados os eventos adversos mais comuns (> 10%) de qualquer intensidade: exantema e náuseas, seguidos de diarreia, dores abdominais, vômitos, fadiga, neuropatia periférica, cefaleia e hipertensão.

Os eventos graves, como a síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, reações graves de hipersensibilidade, ocorreram em menos de 1% dos casos. A taxa de eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central é menor quando comparados ao efavirenz.

Deve ser usada com precaução nos indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C), pois a farmacocinética não foi avaliada nesses pacientes.

Em termos de interações medicamentosas, a etravirina não deve ser coadministrada com: tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir (ambos podem precisar de ajuste na posologia, ainda não definido), inibidores da protease sem ritonavir, e com outros não análogos de nucleosídeos. Também seu uso não deve ser feito com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina ou produtos que contenham São João (*Hypericum perforatum*). Seu uso com o lopinavir/ritonavir deve ser feito com precaução.

É comercializada com o nome de Intelence® (Tibotec; Janssen-Cilag), ainda não disponível no Brasil. A dose preconizada é de 200 mg, duas vezes ao dia. Cada comprimido contém 100 mg.

Rilpivirina

Rilpivirina é um inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo e é indicado na combinação com outros agentes antirretrovirais para tratamento da infecção pelo HIV em pacientes virgens de terapia nos Estados Unidos. Na Europa, foi aprovada para pacientes com carga viral < 100.000 cópias.

É utilizada na dose de 25 mg uma vez ao dia e deve ser utilizada com alimentos. Não deve ser administrada associada a inibidores da bomba de prótons e deve haver intervalo entre a administração da rilpivirina e antagonistas do receptores H2 e antiácidos.

Os ensaios clínicos randomizados ECHO e THRIVE compararam as associações de ITRNs com efavirenz e a rilpivirina. A rilpivirina foi aprovada na fase III desses estudos. Os resultados mostraram que a redução da carga viral foi semelhante para a rilpivirina e o efavirenz. Já a falência decorrente de efeitos adversos foi maior nas associações com efavirenz. Em relação à etravirina, estudos mostram que ocorre em 90% dos casos associação cruzada entre a resistência da rilpivirna e essa droga.

A rilpivirina possui atividade in vitro contra formas variantes do HIV que possuem mutações comuns aos ITRNNs. Entretanto, não há estudos do uso dessa droga em pacientes com vírus resistentes aos ITRNNs. As mutações as-

sociadas ao uso da rilpivirina são K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, H221Y, F227C e M230I/L.

As reações adversas mais comumente relatadas em pacientes que utilizaram rilpivirina foram depressão, insônia, cefaleia e exantema.

A rilpivirina ainda não está disponível para uso clínico no Brasil.

INIBIDORES NUCLEOTÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Nucleotídeos são substâncias complexas formadas por uma base purínica ou pirimidínica, ácido fosfórico e um açúcar e são a base de formação dos ácidos nucleicos. Atualmente, só o tenofovir está sendo utilizado na terapia antirretroviral.

Tenofovir (TDF)

O tenofovir, conhecido pela sigla TDF, é um derivado da adenina representante da classe dos nucleotídeos antivirais que mostra atividade antirretroviral. Tem atividade também contra o vírus citomegálico, hepatite B, Epstein-Barr e outros vírus; no entanto, destaca-se por sua marcada e seletiva atividade contra o HIV. Devido à sua pequena biodisponibilidade por via oral, é empregado sob a forma de uma pró-droga, o éster disoproxil fumarato, que é mais bem absorvido quando administrado junto a uma alimentação rica em gordura. Entretanto, a alimentação comum não interfere na absorção da droga. É eliminado por via renal, parcialmente metabolizado. Estudos com diferentes esquemas de doses indicam que a melhor dose em adultos é de 300 mg, em uma única tomada ao dia, com ou sem alimentos.

A resistência ao tenofovir pode ser parcialmente revertida pela presença de uma mutação associada à lamivudina (M184V). Portanto, é recomendado que a lamivudina ou a entricitabina sejam sempre associadas ao esquema quando o tenofovir for usado para o resgate.

O uso de tenofovir em combinação com didanosina (ddI) associa-se com elevação dos níveis séricos da ddI em até 60%, o que, teoricamente, pode aumentar o risco de pancreatite e outros efeitos adversos. Por isso, a dose da ddI deve ser reduzida para 250 mg/dia para pacientes com peso acima de 60 kg. A associação do tenofovir com o atazanavir baixa os níveis séricos do atazanavir; por isso, esse inibidor da protease deve ser usado com dose de 300 mg/dia junto com o ritonavir 100 mg/dia nesses casos.

A tolerância é excelente. Não está relacionado à toxicidade mitocondrial, não sendo associado à lipodistrofia; lipoatrofia. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia e flatulência. Não há estudos com gestantes.

Trabalhos demonstram um risco, porém não elevado (< 1%) de toxicidade renal, Síndrome de Fanconi e diminuição da densidade óssea. A dose deve ser reajustada de acordo com o *clearance* de creatinina. Se o *clearance* for maior que 50 mL/min, a dose é normal de 300 mg diariamente. Se o *clearance* for entre 30 e 49 mL/min, realizar 300 mg a cada 48 h. Caso o *clearance* seja entre 10 e 29 mL/min, 300 mg, duas vezes na semana. Abaixo de 10 mL/min, não há dose definida. Sempre afastar outras causas de danos renais, já que o próprio HIV pode provocar nefropatias e sempre avaliar a necessidade da indicação da droga (até pela resistência do vírus), antes de suspendê-la. A nefrotoxicidade é mais comum em diabéticos, hipertensos, negros, idosos e no uso concomitante com outros medicamentos nefrotóxicos. Pacientes com doença renal preexistente devem usar preferencialmente outra associação de ITRN. A nefrotoxicidade causada pelo tenofovir é demonstrada laboratorialmente mediante o aumento da beta-2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, hipouricemia, hiperuricuria, hipofosforemia, hipocalcemia e acidose metabólica. É necessário monitoramento trimestral com exame básico de urina e dosagem sérica de ureia e creatinina.

O tenofovir é disponível em centros governamentais de atendimento a pacientes infectados pelo HIV, apresentado em comprimidos com 300 mg. É comercializado sob o nome Viread® (Gilead-United Medical), na mesma apresentação.

Esse antirretroviral é, também, coformulado com a entricitabina em um único comprimido contendo 300 mg de tenofovir associado a 200 mg de entricitabina, comercializado sob

o nome Truvada® (Gilead). Também já existe um medicamento denominado Atripla® (Bristol-Meyers-Squibb) que contém, em um único comprimido, 300 mg de tenofovir, 200 mg de entricitabina e 600 mg do efavirenz, indicado para pacientes virgens de terapia antirretroviral. Essas apresentações farmacêuticas não são, porém, disponíveis no Brasil.

Trabalhos em andamento estão avaliando a profilaxia pré-exposição sexual ao HIV com um comprimido de Truvada® diariamente, comparado ao placebo.

INIBIDORES DA PROTEASE (IP)

A protease do HIV-1 é fundamental para a formação das proteínas que formam o próprio genoma viral e as demais proteínas do vírus. A inibição da protease leva à geração de partículas virais imaturas e defectivas e à subsequente interrupção da disseminação do HIV.

Surgiram, então, substâncias que são complementares no sítio ativo da protease viral, causando a inibição competitiva da enzima. São os inibidores cuja origem é fundamentada no substrato da enzima.

Os IP em uso clínico são peptidomiméticos, isto é, simulam peptídeos em sua estrutura e, frequentemente, têm por base dipeptídeos com ligações amida, tais como hidroximetileno, aminometileno, ácido fosfínico, difluorocetona, etilaminocarbonila (indinavir) e hidroxietilamina (saquinavir, amprenavir). Ademais, são também conhecidos inibidores não peptídicos, como flavonas, haloperidol, derivados porfirínicos e outros. O primeiro inibidor de protease aprovado pela FDA dos EUA para uso clínico foi o saquinavir, embora sua biodisponibilidade por via oral seja pobre. Posteriormente, foram introduzidos o indinavir, o ritonavir, o nelfinavir, o amprenavir (posteriormente, fosamprenavir), o lopinavir, o atazanavir e, recentemente, o tipranavir e o darunavir.

Todos os inibidores da protease são metabolizados por isoenzimas do citocromo P450, principalmente pela CYP3A4, e as interações medicamentosas envolvendo esta classe de drogas ocorrem como resultado de indução ou inibição desta isoenzima.

Os esquemas estruturados em IP/r têm a vantagem da maior barreira genética de resistência e são a base do manejo da falha terapêutica. Para que se desenvolva resistência a um IP/r há necessidade de um número maior de mutações do que para o desenvolvimento de resistência a um ITRNN.

Saquinavir (SQV)

O saquinavir, conhecido pela sigla SQV, é um derivado da hidroxietilamina. Só deve ser usado em combinação com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, sempre associado ao ritonavir, com quem apresenta efeito sinérgico, uma vez que o ritonavir aumenta a concentração sérica do saquinavir.

A biodisponibilidade do saquinavir nas formulações primitivas, em cápsula gelatinosa dura (*hard-gel capsule* – HGC) é de, aproximadamente, 6%, devido à sua baixa absorção e à rápida metabolização hepática. Já a nova formulação, o de cápsula gelatinosa macia (*soft-gel capsule* – SGC) apresenta uma biodisponibilidade muito superior à original, promovendo a concentração plasmática da droga oito a 10 vezes maior. O saquinavir deve ser administrado sempre com alimentos, e preferencialmente gordurosos, para aumentar a sua absorção.

O saquinavir é um potente e altamente seletivo inibidor da protease do HIV. É através da sua ligação ao sítio ativo da protease do HIV e da inibição do processo pós-translacional, que esse fármaco impede a maturação das partículas virais. O saquinavir tem efeito sinérgico ou aditivo com outros antirretrovirais, especialmente com o ritonavir.

O saquinavir é rapidamente e extensivamente metabolizado na sua primeira passagem pelo fígado, predominantemente pelo sistema de isoenzimas do citocromo P450 e principalmente pela CYP3A4. A principal via de eliminação do saquinavir é biliar, e cerca de 88% da droga são eliminados nas fezes. Somente 1% é eliminado na urina na sua forma inalterada. Dessa forma, a dose do saquinavir não precisa ser corrigida nos pacientes com insuficiência renal. Entretanto, deve-se ter muito cuidado com o seu uso nos pacientes com in-

suficiência hepática ou nos portadores de hepatite crônica.

O saquinavir é o inibidor da protease que apresenta o menor poder de inibição do CYP3A4; mesmo assim, se deve ter muito cuidado com a administração do saquinavir com outras drogas que também sofrem metabolização pela CYP3A4. Baseado nesses dados, o saquinavir não pode ser administrado concomitantemente com a rifampicina, salvo se for associado ao ritonavir. Esta combinação é possível, pois o efeito inibidor do metabolismo do saquinavir pelo ritonavir supera o efeito indutor do metabolismo do saquinavir pela rifampicina. Midazolam, cisaprida, derivados da ergotamina e o triazolam não podem ser administrados com o saquinavir pelo risco de eventos adversos graves. A associação saquinavir/efavirenz não deve ser utilizada, pois o efavirenz diminui em até 60% a AUC do saquinavir. Derivados da erva de São João também não devem ser administrados com o saquinavir.

O saquinavir combinado com o ritonavir deve ser administrado duas vezes ao dia. A dose recomendada é de 1.000 mg de saquinavir associado com 100 mg de ritonavir, ambos duas vezes ao dia. Já foram utilizados 400 mg de saquinavir de 12/12 horas associados com 400 mg de ritonavir de 12/12 horas, mas essa combinação não é mais adotada.

O saquinavir, geralmente, é bem tolerado. Manifestações gastrintestinais são mais frequentes, e diarreia, náusea, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência, vômitos e dor abdominal, as mais comuns. As alterações metabólicas mais encontradas são o diabetes, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia. Assim como os outros inibidores da protease, o saquinavir tem sido descrito como responsável pela lipodistrofia. Isso ocorre devido a diversos fatores, sendo o mais importante a redução da captação da glicose mediada por insulina, alterando a função do glicotransportador GLUT 4, provocando a resistência à insulina. As alterações laboratoriais mais frequentes são: elevações das transaminases, dos colesterol, do triglicerídeos e da CPK.

Administrado no segundo e no terceiro trimestres da gestação, o saquinavir não é encontrado no sangue fetal, nem causou efeitos adversos para o feto. Contudo, não é conhecida sua segurança no início da gestação.

O saquinavir sob a forma mesilato consta da RENAME e é disponível na rede pública de atendimento a pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em cápsulas duras contendo 200 mg. É comercializado sob o nome Invirase® (Roche), em cápsulas duras, e Fortovase® (Roche), em cápsulas moles, ambas as apresentações com 200 mg. A apresentação em cápsulas moles deve ser armazenada em geladeira, entre 2º e 8ºC e, depois de aberta, pode ser guardada em temperatura ambiente por três meses.

Ritonavir (RTV)

O ritonavir, conhecido pela sigla RTV, é um inibidor da protease utilizado como adjuvante farmacológico que proporciona níveis séricos mais elevados e estáveis dos outros inibidores da protease. Essa droga tem o componente hidroximetiletileno em sua fórmula, é bem absorvida por via oral com biodisponibilidade de 70%, como ocorre com outros inibidores da protease, é metabolizado pelo sistema de isoenzimas do citocromo P450, principalmente a CYP3A4. Com isso, ocorrem inúmeras interações medicamentosas. Algumas drogas podem elevar a concentração sérica do ritonavir, tais como a claritromicina e o fluconazol, e outras diminuem a sua concentração sérica, como a rifampicina e alguns anticonvulsivantes. O ritonavir pode induzir o metabolismo de algumas drogas, diminuindo desta maneira a concentração sérica desses medicamentos, como os contraceptivos orais, teofilina, atovaquona e alguns analgésicos, como codeína, morfina e naproxeno. O ritonavir pode, também, inibir o metabolismo de algumas drogas, nesse caso promovendo o aumento de sua concentração e podendo causar eventos adversos graves, como ocorre com alguns antiarrítmicos (amiodarona e quinidina), cisaprida, derivados da ergotamina e alguns benzodiazepínicos (midazolan e triazolan). Por esse mesmo mecanismo, o ritonavir pode elevar a concentração sérica dos inibidores da protease, itraconazol, bloqueadores dos canais de cálcio, carbamazepina, varfarina, entre outros. Por ser o inibidor de protease com maior

poder de inibição do citocromo P450, o ritonavir tem sido utilizado, em pequenas doses, como um grande potencializador (*booster*) dos outros inibidores da protease. Drogas que antes eram utilizadas de 8/8 horas podem ser utilizadas de 12/12 horas.

O ritonavir é extensamente metabolizado. Cerca de 34% da droga são encontrados na sua forma natural nas fezes e 3% são encontrados na urina. Por esse motivo, não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal. Por outro lado, nos pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose do ritonavir deve ser reduzida em 20% da dose total.

Os efeitos colaterais do ritonavir mais comuns estão relacionados com o trato gastrintestinal. Náuseas, vômitos e diarreia podem acometer cerca de 50% dos pacientes. Outros efeitos colaterais, menos frequentes, são fraqueza, parestesias circumorais e periféricas, alteração do paladar e cefaleia. Estas alterações parecem acometer, em maior grau, os indivíduos em fase avançada de doença. Não é conhecida a segurança de uso do ritonavir em gestantes.

Não é mais recomendado empregar o ritonavir como o único inibidor da protease no esquema antirretroviral. Por ser um medicamento com alta capacidade de inibir o metabolismo de algumas drogas, especialmente os inibidores da protease, o ritonavir tem sido utilizado para aumentar a concentração sérica destes medicamentos, modificando sua posologia. Com o indinavir, o ritonavir deve ser utilizado nos esquemas contendo 100 mg, combinado com 400 mg de indinavir, ambos duas vezes ao dia. Com o saquinavir, a dose preconizada da associação era de 400/400 mg a cada 12 horas, sendo agora preconizada com saquinavir 1.000 mg e ritonavir 100 mg a cada 12 horas. O ritonavir é, também, utilizado em associação com o fosamprenavir, atazanavir, tipranavir, darunavir e já vem coformulado nos comprimidos de lopinavir.

O ritonavir faz parte da RENAME e é disponível na rede pública de atendimento a pacientes com infecção pelo HIV nas apresentações de cápsula gelatinosa e solução oral. É comercializado na especialidade farmacêutica de referência Norvir® (Abbott), em cápsulas gelatinosas com 100 mg ou em solução oral contendo 600 mg/7,5 ml. As cápsulas originais do ritonavir deviam ser guardadas em geladeira e protegidas da luz. Já as novas cápsulas gelatinosas não necessitam ser armazenadas na geladeira dentro do prazo de 30 dias. Porém, cada frasco contém 84 cápsulas e, por isso, a refrigeração torna-se necessária. Nas associações do ritonavir com os inibidores da protease, em que se usa dose menor de ritonavir, também o prazo de 30 dias será ultrapassado. Está em produção a apresentação de comprimidos que não necessitam de refrigeração.

Indinavir (IDV)

O indinavir, conhecido pela sigla IDV, é um inibidor da protease do HIV que apresenta em sua fórmula o grupamento hidrodimetiletilamino-carbonila. Como os demais inibidores da protease, inibe a replicação viral através da sua ligação ao sítio ativo da protease do HIV. Foi demonstrado, *in vitro*, efeito antiviral aditivo ou sinérgico quando o indinavir foi associado a outros agentes antirretrovirais, como o adefovir, a didanosina e a estavudina. Ação antagonista *in vitro* foi observada na associação com o nelfinavir e o saquinavir.

O indinavir é rapidamente absorvido após administração oral no estado de jejum. Sua concentração plasmática é reduzida em até 70% quando administrado com alimentos ricos em gordura, carboidratos ou proteínas. Entretanto, quando associado com doses baixas de ritonavir, a farmacocinética do indinavir não sofre interferência dos alimentos. Além disto, a administração concomitante de ritonavir aumenta a concentração plasmática do indinavir, sendo possível sua administração duas vezes ao dia e não a cada oito horas.

Dos inibidores de protease, o indinavir é o que apresenta maior penetração no SNC e é metabolizado pelas enzimas CYP3A4 do citocromo P450. Apresenta eliminação renal em torno de 19%, sendo 11% na sua forma inalterada. Nas fezes podem-se encontrar cerca de 47% dos metabólitos do indinavir. Nos pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada e com sinais clínicos de cirrose, a dose do indinavir deve ser ajustada.

O indinavir não deve ser administrado concomitantemente com a terfenadina, o as-

temizole, a cisaprida, o triazolan, o midazolan, os alcaloides do ergot, a sinvastatina e a lovastatina.

A dose atual do indinavir recomendada é de 800mg (cada comprimido tem 400 mg) associado ao ritonavir de 100 mg a cada 12 horas. Estudos sugerem que, mesmo havendo interação com o efavirenz, ao se usar esta droga e o indinavir associado com o ritonavir, pode ser mantida a dose padrão do efavirenz e as doses utilizadas do indinavir e do ritonavir (800 mg/100 mg, de 12/12 horas).

O indinavir, assim como todos os outros inibidores da protease, está associado a diversos eventos adversos. Os mais frequentes são náusea (em até 32% dos pacientes), dor abdominal (9%), vômitos (12%), cefaleia (11%), astenia/fadiga (9%). O principal evento adverso do indinavir é a nefrolitíase, que pode ocorrer em até 10% dos pacientes. A nefrolitíase pode estar acompanhada de hematúria e, normalmente, não está associada com disfunção renal. Entretanto, têm sido descritos casos de nefrite intersticial com o indinavir e de insuficiência renal aguda. A hiperbilirrubinemia indireta parece ser específica do indinavir, podendo ocorrer em até 10% dos indivíduos. Pode ocorrer isoladamente ou associada à elevação das transaminases em, aproximadamente, 1% dos casos. O indinavir, assim como todos os inibidores da protease, está associado ao desenvolvimento da lipodistrofia, que é caracterizada pela distribuição anormal da gordura corporal. Esse evento adverso pode ocorrer em até 30% dos pacientes em uso de indinavir e é mais comum depois da 28ª semana de tratamento.

As alterações laboratoriais mais comumente encontradas com o indinavir são a elevação dos triglicerídeos séricos e a elevação do colesterol total (em até 32% dos pacientes) e trombocitopenia. Outros eventos adversos relacionados com o indinavir são anemia hemolítica, trombose venosa profunda e outros menos comuns.

Por ser usado nos esquemas antirretrovirais com o ritonavir, não há a necessidade de o indinavir ser tomado em jejum, podendo ser administrado junto com alimentos. Como o indinavir pode causar nefrolitíase, recomenda-se ingerir grandes quantidades de líquidos, geralmente superiores a 1,5 litros de líquidos diariamente. Alguns pesquisadores recomendam ingestão superior a 3 litros diariamente.

Esse antirretroviral não é recomendado em gestantes, por causar hiperbilirrubinemia e cristalização nas vias urinárias do feto.

O indinavir consta da RENAME e é disponível nos centros governamentais de atendimento a pacientes infectados pelo HIV, apresentado em cápsulas com 200 mg e 400 mg. É comercializado na especialidade farmacêutica de referência Crixivan® (Merck Sharp Dohme), em igual apresentação.

Nelfinavir (NFV)

O nelfinavir é um inibidor da protease não peptídico que age como os demais do grupo. Inibe a protease de maneira competitiva, interferindo com a formação de partículas virais maduras em células aguda e cronicamente infectadas pelo HIV. Tem efeito sinérgico antiviral, quando associado com zidovudina, lamivudina e zalcitabina, e efeito aditivo quando associado com a estavudina e a didanosina. Também tem efeito sinérgico quando associado ao ritonavir. A associação do nelfinavir com os inibidores da transcriptase reversa mostrou-se capaz de reduzir a replicação do HIV em alguns reservatórios compartimentais, incluindo líquido cefalorraquidiano, sêmen e mucosa cérvico-vaginal.

Variantes do HIV resistentes ao nelfinavir foram identificadas em pacientes que tiveram falência na terapia antirretroviral com esquemas contendo esta droga. Foi observado que estas cepas apresentavam a mutação D30N, quando, em geral, não há resistência cruzada aos demais inibidores da protease; ou a mutação L90M, que leva à resistência cruzada aos outros inibidores da protease.

O nelfinavir, assim como os outros inibidores da protease, é metabolizado pelo sistema de isoenzimas do citocromo P450, onde é convertido no seu metabólito mais ativo, o M8.

Foi por um tempo (até junho 2007), o inibidor de protease normalmente indicado para as gestantes. Atualmente, já se conhece um risco teratogênico, sendo proibido o seu uso.

Como os outros inibidores da protease, o nelfinavir inibe a CYP3A4 e, dessa forma, interfere no metabolismo de inúmeras drogas,

e é contraindicado o seu uso com astemizol, cisaprida, triazolam, sinvastatina e lovastatina, pelo risco de eventos adversos graves. O uso concomitante com outras drogas, como os bloqueadores dos canais de cálcio, o sildenafil e a rifabutina, deve ser cauteloso e com a dose destas drogas reduzida. Os inibidores da CYP3A4, rifampicina e fenitoína, diminuem a concentração sérica do nelfinavir.

O nelfinavir é bem absorvido por via oral, apresentando biodisponibilidade de 70% a 80% quando administrado junto a alimentos. Sua meia-vida é de 3½ a 5 horas, sofrendo metabolização hepática, com mínima eliminação renal. Dessa forma, não há a necessidade de ajustes em pacientes com insuficiência renal. Ao contrário, seu uso em pacientes com hepatopatia grave deve ser acompanhado com cuidado, e, se possível, evitado se o paciente estiver em uso de drogas hepatotóxicas. A administração do nelfinavir 1.250 mg, duas vezes ao dia, é possível por sua meia-vida prolongada e pela absorção oral lenta. A eficácia, entre as duas posologias, 750 mg, três vezes ao dia, e 1.250 mg, duas vezes ao dia, é similar, tendo sido a última também aprovada pela FDA.

O nelfinavir é geralmente bem tolerado e a proporção de pacientes que descontinuam o uso do medicamento nos estudos clínicos, por eventos adversos, é de 4%. O evento adverso mais comum associado com o tratamento com o nelfinavir é a diarreia, que acomete até 30% dos pacientes, mas a loperamida tem se mostrado benéfica. Alterações metabólicas, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e diabetes, bem como a lipodistrofia, têm sido associadas ao uso do nelfinavir, assim como ocorre com outros inibidores da protease. Outros eventos adversos, como náuseas, vômitos, flatulência, *rash* cutâneo, dor abdominal e astenia, também têm sido descritos com o uso da droga. As alterações laboratoriais mais comuns são redução da hemoglobina, neutropenia, linfopenia e elevação das aminotransferases e creatinoquinases.

A posologia recomendada é de 750 mg, três vezes ao dia, com alimentos, ou de 1.250 mg, duas vezes ao dia, com alimentos. Para os pacientes que apresentam dificuldade de engolir os comprimidos, estes podem ser dissolvidos em água e ingeridos com alimentos ou triturados, misturando-os à comida. Para crianças de 2 a 13 anos de idade, a dose recomendada é de 20-30 mg/kg, três vezes ao dia.

O nelfinavir fazia parte da RENAME sob a forma de mesilato de nelfinavir e era disponível em centros governamentais de atenção ao paciente infectado pelo HIV, apresentado em comprimidos com 250 mg. Era também comercializado na especialidade farmacêutica de referência Viracept® (Roche), em comprimidos com igual dose. Defeitos nos lotes de fabricação do nelfinavir, em 2007, fizeram com que a droga fosse retirada do mercado.

Fosamprenavir (FPV)

O fosamprenavir, conhecido pela sigla FPV, é uma pró-droga do amprenavir, um derivado da hidroxietilamina, que apresenta propriedades inibitórias da protease do HIV. O fosamprenavir é um éster fosfato do amprenavir que substituiu a droga original por ser mais bem absorvido por via oral, com isso reduzindo o número e o tamanho das cápsulas a serem administradas, o que era um obstáculo ao uso do amprenavir.

O fosamprenavir apresenta uma meia-vida prolongada, de cerca de nove horas, o que favorece o seu uso em duas tomadas diárias. Assim como os outros inibidores da protease, o fosamprenavir também é metabolizado pelo sistema de isoenzimas do citocromo P450, principalmente a CYP3A4. Por tal motivo, a droga não deve ser associada com cisaprida, terfenadina, astemizol, derivados da ergotamina, rifampicina, derivados de *Hipericum perforatum* (erva de São João), midazolam, entre outros. Algumas dessas drogas (p. ex., midazolam e cisaprida) podem ter seus efeitos potencializados, levando a eventos adversos bastante graves.

O fosamprenavir é geralmente bem tolerado, não tendo restrições alimentares, nem hídricas para o seu uso. Os principais efeitos colaterais estão relacionados com o trato gastrintestinal, sendo náuseas, vômitos e diarreia os mais comuns. Outro efeito colateral comum é o *rash* cutâneo. É desconhecida sua segurança em gestantes; mas alterações teratogênicas foram observadas em roedores.

A dose usual é de 1.400 mg, duas vezes ao dia para indivíduos com mais de 50 kg, dois comprimidos por dia associados a 100 mg de ritonavir duas vezes por dia. Pode ser utilizado dois comprimidos de fosamprenavir juntos com dois comprimidos de ritonavir uma vez ao dia, apenas para virgens de terapia antirretroviral. Mas a preferência no início da terapia e obrigatoriamente em situações de resgate, a dose preconizada é de 700mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia. Para crianças ou adultos com menos de 50 kg, ainda se utiliza o amprenavir (molécula precursora do fosamprenavir, antes utilizada nos adultos) com a dose de 20 mg/kg de peso, de 12/12 horas. A solução oral contém uma grande quantidade de propilenoglicol, sendo, por este motivo, contraindicado em crianças menores de quatro anos, gestantes, pacientes com insuficiência hepática ou renal e para pacientes em uso de metronidazol ou dissulfiram.

O fosamprenavir é um excelente inibidor de protease para início de terapia antirretroviral. Mas, para as situações de resgate, por ter um perfil de resistência *in vitro* semelhante ao darunavir, o uso do fosamprenavir deve sempre ser utilizado com cautela, avaliando cada caso de resistência. Os ensaios clínicos randomizados POWER 1 e 2 não confirmaram essa preocupação, demonstrando que o resgate com o darunavir não foi prejudicado pelo uso prévio do fosamprenavir.

O fosamprenavir está disponível comercialmente na especialidade farmacêutica Telzir® (GlaxoSmithKline) em cápsulas contendo 700 mg da substância. O amprenavir é comercializado na especialidade farmacêutica de referência Agenerase® (GlaxoSmithKline) em solução oral com 15 mg/ml. As drogas constam na relação de medicamentos disponíveis em centros governamentais de atendimento a pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana.

Lopinavir (LPV)

O lopinavir, conhecido pela sigla LPV, é um inibidor da protease que impede a divisão da Gag-Pol poliproteína, resultando na formação de partículas virais imaturas e não infecciosas. Inibe a protease do HIV-1, incluindo a de cepas resistentes ao ritonavir.

No Brasil, é o IP/r preferencial por ter coformulação com ritonavir, experiência de uso, maior número de estudos clínicos com seguimento no longo prazo, potência e durabilidade conferidas ao esquema, além de menor custo e facilidade logística, pois não necessita de armazenamento refrigerado.

O lopinavir é mais bem absorvido quando administrado com alimentos. A coadministração do lopinavir com o ritonavir aumenta a curva de concentração plasmática do lopinavir em 100 vezes. Por isso, a formulação farmacêutica para uso clínico contém a associação das duas drogas.

O lopinavir é metabolizado pelo sistema de enzimas do citocromo P450, principalmente pela isoenzima CYP3A4. Com a coformulação lopinavir/ritonavir, o lopinavir tem seu nível sérico aumentado através da inibição do CYP3A4 pelo ritonavir. Cerca de 3% do lopinavir são eliminados na urina na sua forma inalterada. Logo, deve-se ter cautela no seu uso em pacientes com insuficiência hepática, já que o seu metabolismo e sua eliminação são feitos pelo fígado.

Ocorre interferência na concentração plasmática do lopinavir quando administrado concomitantemente com algumas drogas que interferem com o seu metabolismo. O uso concomitante com propafenona, astemizol, terfenadina, derivados do ergot, cisaprida, preparados a base de *Hipericum perforatum* (erva de São João), pimozida, midazolan e triazolan está contraindicado, devido ao risco de efeitos adversos graves. A rifampicina pode diminuir a concentração plasmática do lopinavir; já a rifabutina deve ser administrada na dose de 150 mg três vezes por semana. A didanosina deve ser administrada uma hora antes ou duas horas depois do lopinavir. Quando for associado ao efavirenz ou à nevirapina, o lopinavir deve ter sua dose aumentada para quatro cápsulas a cada 12 horas. O uso concomitante de lopinavir e da atorvastatina e a sinvastatina deve ser evitado, pois o lopinavir eleva a concentração plasmática destas drogas, podendo potencializar os efeitos adversos, como miopatia, incluindo rabdomiólise. O lopinavir aumenta a concentração sérica do cetoconazol, do itraco-

nazol, dos bloqueadores dos canais de cálcio e do sildenafil, sendo que deste último a dose deve ser reajustada para 25 mg. Como a solução oral do lopinavir contém álcool, podem ocorrer reações do tipo dissulfiram se o paciente receber drogas imidazólicas ou triazóis.

A diarreia é o principal efeito adverso do lopinavir, podendo ocorrer em até 14% dos pacientes. Outros efeitos adversos comumente relatados são náuseas, dor abdominal, vômitos, cefaleia e astenia. A lipodistrofia também pode ocorrer com o uso deste inibidor da protease. Recentemente, foi descrito edema inflamatório de membros inferiores relacionado ao uso da droga. As alterações laboratoriais mais descritas são hiperglicemia, hipertrigliceridemia, elevação da AST e da ALT, hipercolesterolemia e elevação da amilase, principalmente se associado à didanosina e à estavudina.

O lopinavir consta da RENAME em associação com o ritonavir em concentrações fixas. É comercializado na especialidade farmacêutica de referência sob o nome Kaletra® (Abbott), coformulado com o ritonavir, em cápsulas, comprimidos e em solução oral. Cada cápsula do produto farmacêutico contém 133 mg de lopinavir e 33 mg de ritonavir. A dose habitual, em adultos, é de 400 mg de lopinavir com 100 mg de ritonavir a cada 12 horas, ou seja, três cápsulas a cada 12 horas. Quando for associado ao efavirenz ou à nevirapina, a dose deve ser reajustada para 533 mg de lopinavir e 133 mg de ritonavir, ou seja, quatro cápsulas a cada 12 horas. Os comprimidos não necessitam de refrigeração, não é necessário fazer uso de alimentos e cada um tem a dose de 200 mg de lopinavir com 50 mg de ritonavir, coformulados.

A solução oral da especialidade farmacêutica contém 80 mg de lopinavir e 20 mg de ritonavir por ml da solução. Em crianças de 6 meses a 12 anos, a dose recomendada de Kaletra® é de 12 mg/kg de lopinavir, duas vezes ao dia, se o peso for de 7 a 15 kg. Se o peso for maior que 15 kg e menor que 40 kg, a dose deve ser de 10 mg/kg duas vezes ao dia. Quando for associado ao efavirenz e à nevirapina, a dose, a cada tomada, do lopinavir, em crianças, deve ser reajustada para 13 mg/kg nas com 7 a 15 kg e 11 mg/kg nas com 15 a 40 kg, não se devendo ultrapassar a dose do adulto.

É o medicamento de escolha para o uso em gestantes, sendo necessário aumentar um comprimido (sendo cinco no total) no último trimestre da gravidez, pela distribuição corporal do medicamento na gestante. Pode ser indicado o seu uso na profilaxia pós-exposição de profissionais de saúde que apresentaram algum acidente biológico.

Trabalhos recentes relatam a possibilidade do uso da rifampicina com lopinavir/ritonavir comprimidos em sua dose habitual, desde que seja associado mais 300 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Não deve ser utilizado associado ao darunavir, indinavir e nelfinavir. Não se tem dados de farmacocinética seguros em relação ao uso com fosamprenavir. Com o atazanavir, tem ocorrido icterícia com muita frequência. O uso do lopinavir/ritonavir com o saquinavir é permitido em determinadas situações de resgate, mas a associação de "duplo IP" tem sido desencorajada e abandonada, e nem mais adotada nos Consensos de outros países.

Atazanavir (ATV)

O atazanavir, conhecido pela sigla ATV, é um inibidor da protease licenciado pela FDA em junho de 2003 para uso clínico. O atazanavir inibe a protease do HIV-1, incluindo a de cepas resistentes ao ritonavir. É mais bem absorvido quando administrado com alimentos. É um substrato da isoenzima CYP 3A4 do citocromo P450. Logo, podem ser alteradas as concentrações séricas de drogas metabolizadas por esta via, como rifabutina, claritromicina, agentes redutores de lipídios e outros. Também está contraindicado o uso do omeprazol associado ao atazanavir. Do mesmo modo, drogas que induzem ou inibem a ação desta isoenzima podem causar alterações significativas dos níveis séricos do atazanavir. Enquanto o efavirenz e o tenofovir diminuem os níveis séricos do atazanavir, o ritonavir os aumenta.

Os efeitos colaterais mais comumente observados são icterícia (em até 10% dos indivíduos, raramente levando à interrupção do tratamento). A ocorrência desse sintoma pode afetar a imagem e a autoestima do paciente, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada e considerada a suspensão do medicamento

quando houver desconforto para o paciente. Náusea e diarreia também são comuns com o uso do atazanavir. As alterações laboratoriais mais frequentes incluem hiperbilirrubinemia e elevação de enzimas hepáticas (AST e ALT). Ao contrário dos demais inibidores da protease, não há aumento significativo de colesterol total, fração LDL e de triglicerídeos. O atazanavir não tem efeito sobre o bloqueio do glicotransportador GLUT 4 para o uso da glicose pela célula, sendo, portanto, uma boa opção para pacientes com dislipidemias, coronariopatias e diabetes (sempre avaliando a resistência viral antes).

A resistência ao atazanavir, quando usado por pacientes previamente virgens de tratamento, geralmente ocorre pelo surgimento da mutação I50L, que não confere resistência aos demais inibidores de protease. Por outro lado, a presença de mutações que conferem resistência a outros inibidores de protease reduz a sensibilidade ao atazanavir, sendo importante evitar o seu uso em terapias de resgate em pacientes que já usaram vários inibidores de protease. O atazanavir tem uma barreira genética menor em comparação aos outros inibidores de protease (exceto nelfinavir).

O atazanavir é comercializado sob o nome Reyataz® (Brystol-Myers Squibb Pharma) em cápsulas e em pó para solução oral. Cada cápsula do produto farmacêutico contém 300 mg, 200 mg ou 150 mg. A dose habitual, em adultos, era de 400 mg/dia para os virgens de tratamento e, atualmente, é de 300 mg/dia associado com 100 mg/dia de ritonavir (*booster*), tomados uma única vez ao dia para virgens de terapia antirretroviral e em situações de resgate. Estudos mais recentes demonstram que o uso do atazanavir 400 mg/dia sem o ritonavir, não confere boa eficácia a longo prazo; por isso, tem pouca utilização a apresentação do fármaco em cápsulas de 200 mg. Atualmente, só é indicado terapia antirretroviral com o atazanavir de 300 mg ao dia (usando um comprimido de 300 mg) associado ao ritonavir.

O Estudo CASTLE demonstrou, em virgens de terapia, que o uso do atazanavir/ritonavir pode ser mais benéfico para os pacientes com CD4 mais baixos (< 50), em comparação ao uso do lopinavir/ritonavir.

Darunavir (DRV)

O darunavir, conhecido pela sigla DRV, é um inibidor da protease de segunda geração. Deve ser coadministrado com 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia (DRV/r) e é indicado em combinação com outros antirretrovirais, para o tratamento da infecção pelo HIV em pacientes adultos previamente expostos a tratamento com outros inibidores da protease. No Brasil, é considerado o ARV de terceira linha preferencial e deverá ser incluído no esquema na ausência de outro IP/r com atividade plena.

Os ensaios clínicos randomizados POWER 1 e 2, randomizados, controlados, comprovaram a eficácia e a segurança do darunavir na dose recomendada de 600 mg (dois comprimidos de 300 mg com 100 mg de ritonavir), a cada 12 horas em pacientes que já utilizaram outras terapias prévias. De acordo com o ensaio clínico ARTEMIS pode ser utilizado 800 mg associado a 100 mg de ritonavir uma vez ao dia para pacientes virgens de tratamento. Assim como o tipranavir, o darunavir é ativo contra muitos vírus resistentes a outros inibidores de protease. A associação de DRV/r com entricitabina e tenofovir é uma das duas terapias de primeira linha baseada em IPs recomendada pelas diretrizes do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA. Além disso, é o IP recomendado como primeira linha pela Sociedade Clínica de AIDS da Europa.

Apesar do ensaio clínico ODIN sugerir que a administração em dose única pode ser segura em pacientes experimentados, o FDA aprovou a dose de 600/100 mg, duas vezes ao dia, da associação darunavir/ritonavir para esses pacientes.

O darunavir liga-se predominantemente à alfa 1-glicoproteína ácida, e, em menor extensão, à albumina, tendo alta ligação proteica por curtas pontes de hidrogênio. É um inibidor da protease não peptídico que se fixa mais tempo na protease e é mais difícil de ser retirado. Confere, portanto, *in vitro,* um aparecimento bem mais lento de mutações de resistência pelo HIV, se comparado aos outros IPs.

Esse antirretroviral contém um radical sulfonamida; por isso, deve ser usado com cautela nos pacientes com alergia a esse componente. Foi relatado, durante os estudos, uma baixa

prevalência de erupção cutânea grave, incluindo eritema multiforme e Síndrome de Stevens-Johnson. O *rash* cutâneo tem melhor resposta com corticoideterapia em dose baixa anti-inflamatória do que com o uso de anti-histamínicos. As reações adversas mais relatadas (> 2%) foram diarreia, vômitos, lipodistrofia, hipertrigliceridemia e cefaleia. O darunavir provocou alterações no metabolismo da glicose e dos lipídeos, porém de maneira mais discreta, semelhante à magnitude do atazanavir.

Em relação às interações medicamentosas, o darunavir e o ritonavir, ambos são inibidores do citocromo P450. A coadministração do darunavir/ritonavir com medicamentos metabolizados, principalmente pela CYP3A4, pode resultar em concentrações plasmáticas mais elevadas de tais medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e eventos adversos. Não deve ser coadministrado com medicamentos como o astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida e alcaloides do ergot (p. ex., ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina).

A rifampicina é um potente indutor do metabolismo do citocromo P450. O darunavir não deve ser utilizado em combinação com a rifampicina, pois a coadministração pode causar reduções significantes nas concentrações plasmáticas de darunavir. Não deve ser usado concomitantemente com produtos contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*), pois a coadministração pode causar reduções significantes nas concentrações plasmáticas de darunavir e resultar em perda do seu efeito terapêutico.

Ainda não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do darunavir em crianças (há estudos em andamento, mas o tratamento ainda não é recomendado), em gestantes e em pacientes com insuficiência hepática. Pacientes com hepatite B ou C, não apresentaram maior incidência de eventos adversos com o uso do darunavir nos estudos (apesar de elevação das transaminases não significativo), mas são pacientes que têm maior risco de eventos adversos hepáticos graves. Quando ocorrerem essas situações, a descontinuação ou a interrupção do tratamento com DRV/r deve ser considerada. Não são necessários ajustes de doses em pacientes com insuficiência renal.

De acordo com os estudos POWER 1 e 2 e DUET, foram estabelecidas as 11 mutações relacionadas à resistência do HIV ao DRV (RAMs): 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 74P (antes era 73S), 76V, 84V, 89V. As análises fenotípicas comprovam que se o *fold change* (variação da concentração do medicamento *in vitro*) do darunavir for menor que 10 (presença de até duas RAMs), o medicamento ainda tem sensibilidade plena contra o HIV; mas se essa variação (*fold change*) for entre 10 e 40 (três RAMs), há uma redução da sensibilidade do DRV/r, sendo importante e benéfico associar droga de outra classe ainda não usada (como, p. ex., enfuvirida), pois assim obterá uma diferença significativa na resposta virológica. E se o *fold change* do darunavir for acima de 40, (mais de quatro RAMs), há resistência completa, não sendo mais indicado o seu uso.

No Brasil, para a liberação do uso de darunavir, há critérios a serem seguidos de acordo com as recomendações do Consenso de Terapia Antirretroviral para Adultos 2013, como, por exemplo: ter genotipagem realizada há, pelo menos, 12 meses, indicando sensibilidade plena ou parcial de DRV/r, resistência aos outros inibidores da protease e presença de outra droga de outra classe antirretroviral ainda com sensibilidade plena a ser adicionada ao esquema.

O medicamento é comercializado com o nome Prezista® (Tibotec, Janssen-Cilag), em comprimidos de 300 mg, para o uso via oral.

Tipranavir (TPV)

O tipranavir, conhecido pela sigla TPV, é um inibidor da protease do HIV de segunda geração derivado da diidropirona. Tem ação contra cepas virais resistentes aos outros inibidores da protease. É a primeira droga de uma nova classe de inibidores da protease não peptídicos com potente atividade inibitória contra HIV-1 e contra HIV-2 em culturas de células.

O tipranavir é um potente indutor da isoenzima 3A4 do citocromo P450, necessitando de administração conjunta com ritonavir. O TPV apresenta muitas interações medicamen-

tosas e não deve ser coadministrado com ETR e com outros IPs. Bons resultados foram obtidos em adultos com o emprego da dose de 500 mg do TPV associada com 200 mg ritonavir administrada duas vezes ao dia. Esta dose provocou menor alteração dos níveis de transaminases do que doses mais elevadas.

Os ensaios clínicos randomizados RESIST foram dois enstudos de fase III, paralelos, com pacientes experimentados nas três classes de antirretrovirais, uso prévio de mais de 2 IPs e resistência documentada na protease com mais de uma mutaçãoo principal. Em ambos os estudos, o desfecho primário era redução maior que 1 $\log_{10}$ na carga viral em relação ao basal, em 24 semanas. A proporção de pacientes que atingiram esse desfecho foi significativamente maior no grupo que utilizou TPV/r quando comparado ao grupo que utilizou os demais IP/r.

Os principais eventos adversos associados são náusea, vômito, diarreia, fadiga, exantema cutâneo, alterações lipídicas e cefaleia.

Contudo, o tipranavir pode causar efeitos adversos mais graves do que outros antirretrovirais, incluindo hemorragia intracraniana, hepatite e diabetes melito. Portanto, esse medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com risco de sangramento, disfunção hepática e coinfectados com o vírus da hepatite B ou C.

Assim como o DRV e o FPV, o TPV contém um radical de sulfonamida e deve ser utilizado com cuidado em pacientes com alergia a medicamentos com essa composição química.

O tipranavir associado com ritonavir foi licenciado pela FDA, dos EUA, para uso adulto e pediátrico para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV resistente a outros medicamentos. Contudo, o tipranavir pode causar efeitos adversos mais graves do que outros antirretrovirais, incluindo hemorragia intracraniana, hepatite, diabetes melito e aumento de colesterol e triglicerídeos.

A coformulação do tipranavir com ritonavir foi licenciada sob o nome de marca Aptivirus® (Boehringer Ingelheim), em cápsulas com 500 mg de tipranavir e 200 mg de ritonavir. Não é muito utilizado no Brasil.

INIBIDORES DE FUSÃO

Inibidores de fusão constituem uma nova classe de antirretrovirais que tem por fundamento impedir a infecção do linfócito CD4 pelo HIV, através da inibição da ligação do vírus com a célula não infectada, impedindo, portanto, a fusão das membranas celular e viral. Somente a enfuvirtida é disponível para uso clínico.

Enfuvirtida (T20)

Enfuvirtida, conhecida pela sigla T20, é um peptídeo sintético de 36 aminoácidos lineares, apresentado sob a forma de pó liofilizado branco ou acizentado, para ser aplicado por via subcutânea. Cada frasco apresenta 108 mg de enfuvirtida, para ser usado na concentração de 90 mg/ml. Antes do preparo, os frascos podem ser mantidos em temperatura ambiente. Para a reconstituição, devem ser adicionados 1,1 ml de água estéril para obter-se o volume final de 1 ml para a aplicação. Antes de aplicar, o frasco deve sofrer leves batidas durante dez segundos e depois ser gentilmente rodado entre as mãos para retirar espumas e bolhas. Coloca-se o frasco na posição vertical e, em seguida, deve-se aguardar, até que todo o pó se misture, o que pode levar até 45 minutos. As aplicações devem ser feitas duas vezes ao dia em locais diferentes, por via subcutânea, no abdômen, na face anterior da coxa ou superior do braço. A dose é a mesma, independentemente do peso corporal.

Esse medicamento tem a sua indicação restrita, por enquanto. Só deve ser usado em terapias de resgate em que, pelo exame prévio de genotipagem, se demonstre que há a presença de, no mínimo, duas ou três drogas ativas. No Brasil, o uso permanece reservado para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas potentes de resgate. Se o T20 for usado como a única droga ativa na combinação, o vírus desenvolve resistência rapidamente. As mutações associadas ao uso da enfurvirtida são G36D/S, 137V, V38A/M/E, Q39R, Q40H, N42T e N43D. Não há resistência cruzada com os outros antirretrovirais, por terem mecanismos de ação diferentes.

Os efeitos adversos mais comuns são as reações no local da aplicação, tais como dor, eritema, equimose, prurido, enduração, nódulos e cistos. Por não haver estudos em seres humanos, enfuvirtida só deve ser usado em gestantes se for imprescindível. Estudos de farmacocinética não foram conduzidos em populações com insuficiência hepática, nem renal. Até o momento, não foram descritas interações clinicamente significativas com outras drogas, incluindo rifampicina e outros antirretrovirais.

Pela dificuldade na adesão com medicamento injetável e o seu custo muito elevado, alguns trabalhos, como o estudo CHEER, demonstram em situações de resgate, com carga viral indetectável por mais de seis meses de uso de enfuvirtida associada com um esquema de base otimizado, que a eficácia do esquema antirretroviral não é afetada (pelo menos em prazo curto de tempo) ao se realizar a troca da enfuvirtida por outro antirretroviral de classe nova ainda não utilizado pelo paciente, como o raltegravir, inibidor de integrase.

Portanto, o Ministério da Saúde orienta a substituição da enfurvirtida pelo raltegravir em esquemas de resgate em razão da toxicidade, dificuldades na aplicação e eventos adversos relacionados.

A enfuvirtida foi aprovada para uso clínico no Brasil na especialidade farmacêutica Fuzeon® (Roche) em frascos-ampola contendo 108 mg.

INIBIDORES DA INTEGRASE

A integrase é uma enzima do HIV que integra o material genético viral no ADN cromossômico das células humanas, uma das etapas fundamentais da patogênese da AIDS. Os estudos sobre drogas capazes de inibir a integrase do HIV, desta maneira impedindo a replicação viral, encontram-se em desenvolvimento há 10 anos. Entretanto, só recentemente uma droga tornou-se disponível para uso clínico, o raltegravir, existindo também o elvitegravir, que se encontra em fase experimental. Os inibidores da integrase são também chamados de inibidores de transferência.

Raltegravir (RAL)

O raltegravir, conhecido pela sigla RAL, inibe a ação da enzima integrase, tem um novo mecanismo de ação no combate ao HIV. Constitui uma nova classe antirretroviral, facilitando o resgate de pacientes que utilizaram outros medicamentos. Tem potente atividade *in vitro*, sendo ativo contra o HIV-1 resistente a múltiplas drogas, o HIV-1 com tropismo CCR5 e CXCR4. O HIV resistente ao raltegravir permanece sensível a outros antirretrovirais. Essa nova droga tem uma ação sinérgica *in vitro* com todos os outros antirretrovirais testados.

Os ensaios clínicos randomizados BENCHMRK 1 e 2 comprovaram a eficácia e segurança desse medicamento, que foi aprovado pela FDA em 2007.

Baseado no estudo STARTMRK, que comprovou a não inferioridade em relação ao efavirenz, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA sugere o uso do esquema raltegravir com entricitabina e tenofovir como regime de primeira linha de tratamento.

É um medicamento geralmente bem tolerado, que, em situações de resgate, quando combinado com enfuvirtida e/ou darunavir, resultou em mais de 90% dos pacientes alcançando valores de HIV-RNA < 400 cópias/ml.

Em relação à segurança do medicamento, a maior parte dos eventos adversos foi classificada como leve a moderada. Há ausência de eventos adversos graves e as anormalidades laboratoriais mais graves foram pouco frequentes. Não houve alteração de perfil lipídico e o medicamento foi muito bem tolerado. Os eventos adversos mais relatados foram discretos e relacionados ao trato gastrintestinal, tais como distensão abdominal por flatulências, leves dores abdominais. Porém, recentemente, foi descrito insuficiência renal com rabdomiólise e ataxia cerebelar associada ao uso do raltegravir.

Em relação à resistência, os dados dos estudos de fase III (BENCHMRK 1 e 2) demonstraram menor falha virológica no braço do raltegravir em comparação ao braço placebo. A falha ao raltegravir foi geralmente associada com uma ou duas vias genéticas: N155H ou Q148K/R/H.

Esse novo medicamento tem barreira genética baixa e resistência cruzada ao outro inibidor da integrase em estudo, o elvitegravir. Contudo, não foi demonstrada resistência cruzada aos antirretrovirais de outras classes.

O raltegravir foi aprovado somente para uso em situações de resgate, desde que não seja o único medicamento com sensibilidade plena ao HIV. Deve ser combinado com outros antirretrovirais que ainda apresentem atividade total ou parcial ao vírus. Para o seu uso, deve sempre ser analisado um exame de genotipagem previamente.

No Brasil, está indicado nos casos em que somente o uso do DRV/r ou TPV/r não permita estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral.

A dose recomendada é de 400 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, não sendo necessário, até o momento, reajustes de doses com qualquer outro antirretroviral. Nem mesmo com o uso da rifampicina. O ensaio clínico randomizado QDMRK não mostrou inferioridade no uso em dose única diária de 800 mg ao dia. O uso em gestantes e crianças ainda não foi estabelecido.

Sua administração pode ser feita em troca do uso da enfuvirtida (T20) em pacientes experimentados, com carga viral indetectável por mais de seis meses. Essa mudança tem demonstrado, a curto prazo, boa eficácia do inibidor da integrase e é uma opção para minimizar os efeitos colaterais e o custo do medicamento injetável.

O raltegravir é disponível somente em centros de referência para atendimentos a pacientes com aids, infectados por cepas do HIV resistentes a outros antirretrovirais. É comercializado na especialidade farmacêutica Isentress® (Merck-Sharp-Domme), em comprimidos com 400 mg.

Dolutegravir

Dolutegravir é um inibidor da integrase em fase final dos ensaios clínicos. Para essa droga não é necessária associação com um adjuvante farmacológico. O dolutegravir está na fase três dos estudos SPRING-2 e SINGLE, com pacientes virgens de tratamento, e na fase dois do VIKING-3, com pacientes experimentados com falência prévia do uso de regimes contendo outros inibidores da integrase.

O estudo SPRING-2 comparou dolutegravir com raltegravir, ambos associados a 2 ITRNs. Na 48ª semana de acompanhamento, evidenciou-se a não inferioridade do dolutegravir administrado em dose única diária em comparação ao raltegravir, utilizado em duas tomadas.

Já o estudo SINGLE, que está em andamento na fase três, compara os esquemas dolutegravir/abacavir/lamivudina com efavirenz/entricitabina/tenofovir. Nesse estudo, a eficácia do dolutegravir foi superior ao efavirenz e a descontinuidade do tratamento por efeitos adversos foi menor. A taxa de falência virológica foi a mesma nos dois braços.

Em ambos os ensaios clínicos, o dolutegravir foi associado com um pequeno aumento da creatinina sérica.

Outro estudo que está na fase dois, o VIKING, demonstrou na 24ª semana a eficácia do dolutegravir, 50 mg a cada doze horas, em pacientes experimentados que apresentaram falha com o uso do raltegravir.

A droga ainda não está liberada para uso clínico.

Elvitegravir

O elvitegravir é o inibidor da integrase recentemente aprovado para uso clínico como parte da coformulação cobicistate/eltegravir/entricitabina/tenofovir. Essa associação é indicada para uso em pacientes adultos virgens de terapia antirretroviral.

A frequência de falha virológica dessa nova droga foi semelhante em estudos que compararam os inibidores da integrase com os ITRNNs.

Em ensaio clínico randomizado, o uso do elvitegravir, 150 mg em dose única diária, associado ao ritonavir, 100 mg em dose única diária, não se mostrou inferior ao raltegravir quando associados a outras drogas antirretrovirais.

Nos esquemas com eltegravir e IP, sugere-se que quando associado ao atazanavir e ao lopinavir, a dose do elvitegravir deve ser reduzida a 85 mg por dia.

Elvitegravir é bem tolerado, porém quando comparado ao efavirenz, houve aumento

de sintomas como náuseas e diminuição de sintomas como distúrbios do sono, lipotimia e exantema. Estudos sugerem o aumento da creatinina sérica com o uso da associação elvitegravir com cobicistate. Em relação ao perfil lipídico, houve menor elevação do colesterol quando comparado ao efavirenz e menor aumento dos triglicerídeos quando comparado a associação atazanavir com ritonavir.

INIBIDORES DE ENTRADA

Outros alvos terapêuticos na terapêutica e na profilaxia da infecção pelo HIV são as betaquimiocinas CCR5 e CXCR4 ou fusina, correceptores responsáveis pela entrada do vírus na célula. As substâncias capazes de bloquear essas estruturas são capazes de impedir, por competição pelo seu receptor, a entrada viral e a produção de novos vírus. Para o uso dessa classe de drogas, deve ser realizado o teste do tropismo para o correceptor CCR5. Atualmente, essa determinação é realizada através do teste de fenotipagem do vírus. Esse exame pode ser realizado em pacientes com carga viral indetectável, já que utilizam o DNA próviral. Técnicas genotípicas para avaliação do tropismo pelo correceptor também estão disponíveis. Entre essas substâncias encontram-se o maraviroc (Pfizer), o vicriviroc (Schering-Plough), o aplaviroc (Glaxo SmithKline) e o AMD 3100 (Rega Institute), o T140 e outros.

Maraviroque (MVC)

O maraviroque, conhecido pela sigla MVC, é o primeiro antagonista de correceptor CCR5 licenciado para o tratamento da infecção pelo HIV, sendo uma nova classe antirretroviral a ser utilizada. O MVC liga-se ao correceptor CCR5 da superfície da célula humana, impedindo a entrada do vírus com tropismo R5 penetrar na célula. Os vírus com tropismo R5 (o tropismo é determinado pela sequência de aminoácidos na alça V3 e outras regiões variáveis da gp120 do envelope viral) predominam no início da infecção e em qualquer forma de transmissão do HIV, por motivos não totalmente esclarecidos. Com o tempo da infecção, vão emergindo vírus com tropismo duplo e, mais raramente, vírus com tropismo exclusivo para correceptor CXCR4. Um vírus com tropismo R5 não se transforma em vírus com tropismo duplo ou X4. Constatou-se o surgimento de populações novas de vírus com tropismo duplo ou X4, que emergem com o tempo da infecção. Os vírus com tropismo X4 são indutores de sincício e estão relacionados à progressão mais rápida da doença e o declínio de CD4.

Não há consenso em relação as mutações específicas que configurem resistência ao maraviroque. Sabe-se que 2 a 4 alterações na região V3 da gp120 estão relacionadas a resistência *in vitro*.

O maraviroque já foi estudado em populações virgens de terapia antirretroviral (MERIT Study) e em pacientes muito experimentados (MOTIVATE 1 e 2), o que permitiu a sua aprovação pela FDA em 2007. Mesmo que o Estudo MERIT (que comparou o uso do MVC *versus* efavirenz com lamivudina/zidovudina no regime de base otimizado em pacientes virgens de terapia antirretroviral) tenha demonstrado bons resultados, principalmente pelo perfil lipídico do paciente ter sido mais favorável no braço do maraviroque, o uso desse medicamento, atualmente, só é liberado para situações de resgate. Contudo, o MVC não deve ser usado como a única droga sensível, apenas quando há outros antirretrovirais com sensibilidade plena ou parcial para serem combinados.

Antes de ser incluído em um esquema antirretroviral, o maraviroque só é indicado se o paciente realizar um teste de sensibilidade fenotípica do vírus (teste de tropismo – *Trofile*), em que o resultado demonstre que o vírus tem tropismo exclusivo por correceptores CCR5.

O teste ESTA (*Enhanced Trofile™ HIV Coreceptor Tropism Assay*), em 2008, aumentou a sensibilidade para captar populações minoritárias de tropismo duplo, X4 ou populações mistas. O teste consegue captar a presença dessas populações de vírus se elas forem presentes em mais de 0,3 % da população viral do paciente. Se o resultado do teste demonstrar que só há a presença de vírus com tropismo R5 (pelo correceptor CCR5), o maraviroque poderá, então, ser incluído em um esquema de resgate em combinação com outras drogas,

de acordo com testes de genotipagem. Pode ocorrer perda imprevisível da atividade antes do uso, uma vez que pode ocorrer mudança de tropismo entre a coleta do exame e o início do medicamento.

No Brasil, é recomendado para situações em que, mesmo com a utilização do DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa

Em relação à segurança da droga, os estudos MOTIVATE 1 e 2 e MERIT não demonstraram diferença significativa dos efeitos colaterais do medicamento comparados aos outros antirretrovirais, principalmente em relação às neoplasias. Pode-se observar uma tendência maior às infecções do trato respiratório superior (como sinusite, faringite), e não houve mudança no perfil lipídico do paciente. Os eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central foram mais significativos nos pacientes em uso do efavirenz. Existem relatos de pacientes que estavam em uso de maraviroque e apresentaram sintomas mais exuberantes quando se infectaram pelo vírus do Oeste do Nilo (*West Nile virus)*. Ainda são desconhecidas quais serão as consequências em pacientes usando maraviroque que se infectarem pelos vírus do dengue ou o da febre amarela, pelo bloqueio dos receptores de quimiocina CCR5.

O medicamento é comercializado com o nome de Celsentri® (Pfizer) e cada comprimido contém 300 mg, a ser administrado a cada 12 horas (dose habitual). Porém, a dose depende dos outros medicamentos que serão administrados ao mesmo tempo. Se o paciente estiver em uso de um medicamento que tenha a presença de um inibidor de CYP3A4, como, por exemplo, inibidores da protease com ou sem ritonavir (exceto tipranavir), delavirdina, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina, a dose deve ser reduzida para comprimidos de 150 mg a cada 12 horas. Caso haja no esquema um indutor de CYP3A4 (sem que tenha um inibidor da mesma isoenzima), como, por exemplo, efavirenz, etravirina ou rifampicina, a dose dobra para dois comprimidos de 300 mg a cada 12 horas.

Nas infecções pelos vírus das hepatites B e C, são poucos os dados disponíveis. Por isso, é necessário ter cautela. Não se conhece a segurança do uso do maraviroque em gestantes e em crianças. Em casos de insuficiência renal, reajustar a dose se em uso de IP, delavirdina e claritromicina; nos casos de insuficiência hepática, não necessita de reajuste, mas deve-se ter cautela.

BIBLIOGRAFIA

Geral

1. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Recomendações para a terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2002/2003. Disponível em: ttp://www.aids.gov.br/final/tratamento/adulto.pdf. Acessado em 25/01/2006.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2008. Disponível em: ww.aids.gov.br. Acessado em 23 de dezembro de 2008.
3. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2):S135-42.
4. CDC. Divisions of HIV/AIDS prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents – 2005. Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1. Acessado em 25/01/2006.
5. CDC. Updated Guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:185-90.
6. Cooper D et al. BENCHMRK 1 and 2 Study Group. Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008. Abstract 788.
7. De Clercq E. Antiviral drugs: current state of art. J Clin Virol 2001;22:73-89.
8. Dudley MN. Clinical pharmacokinetics of nucleoside antiretroviral agents. J Infect Dis 1995;71(Suppl 2): S99-112.
9. Hanna GJ, Hirsch MS. Antiretroviral therapy of human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL e col. Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 1479.
10. Harris M. Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Expert Opin Drug Saf 2008;7(4):389-400.
11. Havlir DV, Lange JM. New antiretrovirals and new combinations. AIDS 1998;12(Suppl A):S165-74.
12. Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, mitochondrial DNA and AIDS therapy. Antivir Ther 2005;10(Suppl 2):M13-27.
13. Lonergan JT et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in human immunodeficiency virus-infected

patients receiving nucleoside analogue combination regimens. Clin Infect Dis 2000;31:162-66.
14. Lundgren J et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the SMART study. XVII International Aids Conference. Mexico City, 2008. Disponível em: http://www.aids2008.org/Pag/Abstracts.aspx?SID=291&AID=16113. Acessado em 3 de janeiro de 2009.
15. Matilda LH et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in São Paulo State, Brazil: an update. AIDS 2005;19(Suppl 4):S37-41.
16. McIntyre J. Strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV. Curr Opin Infect Dis 2006;19:33-8.
17. Miller KD et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. Lancet 1998;351:871-75.
18. Morris A et al. Current issues in critical care of the human immunodeficiency virus-infected patient. Crit Care Med. 2006;34:42-49.
19. Perrone C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. J Hepatol 2005;44(1 suppl.):5119-25.
20. Piscitelli SC et al. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996; 23:685-93.
21. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 8. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
22. Sabin CA et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008;371: 1417-26.
23. Smith K et al. Heat study design. Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008. Poster 774.
24. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2010.
25. www.aids.gov.br/publicações.

Zidovudina

1. Hirsch MA. Azidothymidine. J Infect Dis 1988; 157: 427-31.
2. Ruedy J et al. Zidovudine for early human immunodeficiency virus infection: who, when and how. Ann Intern Med 1990;112:721-23.
3. NIH. State-of-art conference on azidothymidine therapy for early HIV infection. Am J Med 1990; 89:335-44.
4. Poirier MC et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. Acquir Immune Defic Syndr. 2003;33:175-83.
5. Snyder S et al. The triple combination indinavir-zidovudine-lamivudine is highly synergistic. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1051-58.
6. Tovo PA e tal. Zidovudine administration during pregnancy and mitochondrial disease in the offspring. Antivir Ther 2005;10:697-99.
7. Weinkove R et al. Zidovudine-induced pure red cell aplasia presenting after 4 years of therapy. AIDS. 2005;19:2046-47.

Estavudina

1. Johri et al. Steatosis-lactic acidosis syndrome associated with stavudine and lamivudine therapy. AIDS 2000;14:1286-87.
2. Kaul S et al. Effect of food on the bioavailability of stavudine in subjects with human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:2295-98.
3. Kessler HA. Triple-nucleoside analog antiretroviral therapy: is there still a role in clinical practice? A review. Med Gen Med 2005;7:70.
4. Jones SP et al. Assessment of Adipokine expression and mitochondrial toxicity in HIV patients with lipoatrophy on stavudine- and zidovudine-containing regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40: 565-72.
5. Mallal SA et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inihibitors to subcutaneos fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000;14:1309-16.
6. Mokrzycki MH et al. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. Clin Infect Dis 2000;30:198-200.
7. Wade NA et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. J Infect Dis 2004;190:2167-74.

Lamivudina

1. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatitis B. Infect Dis Clin North Am 2000;14:617-32.
2. Bower M et al. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. Curr Opin Infect Dis 2006;19:14-9.
3. Elford J. Changing patterns of sexual behaviour in the era of highly active antiretroviral therapy. Curr Opin Infect Dis 2006; Feb 19(1):26-32.
4. Hertogs K et al. A novel human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutational pattern confers phenotypic lamivudine resistance in the absence of mutation 184V. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:68-573.
5. Johri S et al. Steatosis-lactic acidosis syndrome associated with stavudine and lamivudine therapy. AIDS 2000;14:1286-87.
6. Perry CM, Faulds D. Lamivudine. A review. Drugs 1997;53:657-80.
7. Piao CY et al. Lamivudine treatment in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma using an untreated, matched control cohort. Acta Med Okayama 2005;59:217-24.
8. Sokal EM et al. A dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. Antimicrob Agents Chemother 2000;44: 590-97.
9. Su GG et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. World J Gastroenterol 2004;10:910-12.

Didanosina

1. Fletcher CV et al. Pharmacologic characteristics of indinavir, didanosine and stavudine in human immunodeficiency virus-infected children receiving combination therapy. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1029-34.
2. Hanna GJ. Patterns of resistance mutations selected by treatment of human immunodeficiency virus Type 1 infection with zidovudine, didanosine and nevirapine. J Infect Dis 2000;181:904-11.
3. Hellinger JA et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 2000;181:540-47.
4. Kazatchkine MD et al. Didanosine dosed once daily is equivalent to twice daily dosing for patients on double or triple combination of antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;24:418-24.
5. Mallal SA et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000; 14(5):1309-16.
6. Ruxrungtham K et al. A randomised, dose-finding study with didanosine plus stavudine versus didanosine alone in antiviral-naive, HIV-infected Thai patients. AIDS 2000;14:1375-82.
7. Stevens RC et al. Effect of food and pharmacokinetic variability on didanosine systemic exposure in HIV-infected children. AIDS Res Hum Retroviruses 2000;16:415-21.

Abacavir

1. Harrigan PR et al. Resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. J Infect Dis 2000;181:912-20.
2. Hughes W. Safety and single-dose pharmacokinetics of abacavir (1592U89) in human immunodeficiency virus type 1-infected children. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:609-15.
3. Katlama C et al. The role of abacavir (ABC 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind trial. AIDS 2000;14:781-89.
4. Kessler HA. Triple-nucleoside analog antiretroviral therapy: is there still a role in clinical practice? A review. Med Gen Med 2005;7:70.
5. Khanna N et al. Salvage therapy with abacavir plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor in heavily pre-treated HIV-1 infected patients. AIDS 2000;14:791-99.
6. Martin A et al. Predicting and diagnosing abacavir and nevirapine drug hypersensitivity: from bedside to bench and back again. Pharmacogenomics. 2006;7:15-23.
7. McDowell JA et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of abacavir alone and in combination with zidovudine in human immunodeficiency virus-infected adults. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:2061-67.
8. Philips E. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? Clin Inf Dis 2006;43(1):103-5

Nevirapina

1. Albrecht S et al. Predictors of nonadherence to single-dose nevirapine therapy for the prevention of mother-to-child HIV transmission. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41:114-18.
2. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after exposures-worldwide, 1997-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;49:1153-56.
3. Conway B. Initial Therapy with Protease Inhibitor-Sparing Regimens: Evaluation of Nevirapine and Delavirdine. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2):S130-34.
4. Hirsch HH et al. Genotypic and phenotypic resistance testing of HIV-1 in routine clinical care. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:733-8.
5. Jackson JB et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. AIDS 2000;14: F111-F115.
6. Max B, Sherer R. Magement of adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2):S96-116.
7. Sax PE. Single-dose nevirapine during pregnancy. AIDS Clin Care 1999;11:84-85.
8. van Heeswijk RP et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1 infected individuals. AIDS 2000;14:F77-F82.
9. Singh H, Kachhap VK, Kumar BN, Nayak K. Nevirapine induced Stevens-Johnson syndrome in an HIV infected patient. Indian J Pharmacol. 2011 Feb;43(1): 84-6.
10. Lapadula G et al. Risk of Early Virological Failure of Once-Daily Tenofovir-Emtricitabine plus Twice-Daily Nevirapine in Antiretroviral Therapy-Naive HIV-Infected Patients. Clin Infect Dis. 2008;46(7):1127-1129.
11. Medrano J, Barreiro P, Tuma P, Vispo E, Labarga P, Blanco F, Soriano V. Risk for immune-mediated liver reactions by nevirapine revisited. AIDS Rev 2008; 10:110-5.
12. Lochmanova A, Lochman I (2011) Immunity to Cytomegalovirus. J Antiretrovir 3:40-44.

Delavirdina

1. Bellman PC. Clinical experience with adding delavirdina to combination therapy in patients in whom multiple antiretroviral treatment including protease inhibitors has failed. AIDS 1998;12:1333-40.
2. Cerqueira DM et al. Antiretroviral resistance and genetic diversity of human immunodeficiency virus type 1 isolates from the Federal District, Central Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004;99:877-82.
3. Ferry JJ et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions study of delavirdine and indinavir in healthy volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998;18:252-59.

4. Nolan D. Do non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors contribute to lipodystrophy? Drug Saf 2005;28:1069-74.
5. Para MF et al. ACTG 260: a randomized, phase I/II, dose ranging trial of the human immunodeficiency virus activity of delavirdine monotherapy. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1373-78.

Efavirenz

1. Albright AV et al. Efavirenz is a potent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV type 1 replication in microglia in vitro. AIDS Res Hum Retroviruses 2000;16:1527-37.
2. Funk MB et al. Effect of First Line Therapy Including Efavirenz and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in HIV-infected Children. Eur J Med Res 2005;10:503-8.
3. Gazzard BG. Efavirenz in the management of HIV infection. Int J Clin Pract 1999;53:60-64.
4. Haas DW et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2001;183:392-400.
5. Jemsek JG et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naive HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2006;42:273-80.
6. Lopez-Cortes LF et al. Efavirenz plasma concentrations and efficiency. AIDS 2001;15:1192-93.
7. Manosuthi W et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. AIDS 2006;20:131-32.
8. Moyle G. Efavirenz: practicalities, considerations and new issues. Int J Clin Pract 1999;102(Suppl):30-34.

Etravirina

1. Deeks ED, Keating GM. Etravirine. Drugs 2008;68: 2357-72.
2. Jayaweera DT et al. Etravirine: the renaissance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Expert Opin Pharmacother 2008;9(17):3083-94.
3. Knoll BM et al. Etravirine. Drugs Today (Barc) 2008; 44(1):23-33.
4. Seminari E et al. Etravirine for the treatment of HIV infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6(4):427-33.
5. Vingerhoets J et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine. XVI International HIV Drug Resistance Workshop (IHDRW). 2007. Bridgetown, Barbados. Abstract 3212-16.

Rilpivirina

1. Cohen et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011;378:229-37.
2. Miller CD et al. Rilpivirine: a new addition to the anti-HIV-1 armamentarium. Drugs 2012;72:525-41.
3. Molina JM et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet. 2011;378:238-46.
4. Sanford M. Rilpivirine. Drugs Today (Barc). 2011; 47:5-15.
5. Schrijvers R et al. Rilpivirine: a step forward in tailored HIV treatment. Lancet 2011;378:201-03.

Saquinavir

1. Ananworanich J et al. A prospective study of efficacy and safety of once-daily saquinavir/ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive Thai patients. Antivir Ther 2005;10:761-7.
2. Anônimo. Boosted saquinavir approved. AIDS Patient Care STDS 2004;18:183.
3. Bittner B et al. Saquinavir 500 mg film-coated tablets demonstrate bioequivalence to saquinavir 200 mg hard capsules when boosted with twice-daily ritonavir in healthy volunteers. Antivir Ther 2005;10:803-10.
4. Carpenter CCJ et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recomendations of the International AIDS Society – USA Panel JAMA 2000;283:381-90.
5. Figgitt DP et al. Saquinavir soft-gel capsule. An updated review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2000;60:481-516.
6. Valer L et al. Predictive value of drug levels, HIV genotyping, and the genotypic inhibitory quotient (GIQ) on response to saquinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. J Med Virol 2005;77:460-4.

Ritonavir

1. Aamoutse RE et al. Effect of low-dose ritonavir (100 mg twice daily) on the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2005;78:664-74.
2. Barreiro P et al. Potent activity but limited tolerance of ritonavir plus indinavir in salvage interventions. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;24:488.
3. Burger DM et al. Once-daily indinavir plus ritonavir: preliminary results of the PIPO study. AIDS 2000;14:2621-23.
4. Burger DM et al. A retrospective, cohort-based survey of patients using twice-daily indinavir plus ritonavir combinations: pharmacokinetics, safety and efficacy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;26:218-24.
5. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-Infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse Transcriptase Inhibitors. MMWR Morbidity Mortality Weekly Rep 2000;49:185-90.
6. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor ng regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2):S130-34.

7. Gerber JG. Using Pharmacokinetics to opitimize antiretroviral drug-drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2):S123-29.
8. Hicks C. Impact of HIV protease inhibitor resistance in treatment-naive populations in the united states. AIDS Read. 2005;15:683-6, 689-90.
9. Lea AP, Faulds D. Ritonavir. Drugs 1996;52:101-04.
10. Mallolas J et al. Dose-finding study of once-daily indinavir/ritonavir plus zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;25:229-35.
11. Perry RC et al. Ritonavir, triglycerides and pancreatitis. Clin Infect Dis 1999;28:161-62.

Indinavir

1. Acosta EP et al. Pharmacodynamics of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2):S151-59.
2. Barreiro P et al. Potent activity but limited tolerance of ritonavir plus indinavir in salvage interventions. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;24:488.
3. Blake M, Renslow S. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2):S96-116.
4. Boyd MA et al. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. HIV Med. 2005;6:410-20.
5. Burger DM, et al. Once-daily indinavir plus ritonavir: preliminary results of the PIPO study. AIDS 2000;14:2621-23.
6. Burger DM et al. A retrospective, cohort-based survey of patients using twice-daily indinavir plus ritonavir combinations: pharmacokinetics, safety and efficacy. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 6:218-24.
7. Carr A. HIV Protease inhibitor-related lypodistrophy syndrome. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2):S135-42.
8. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor saparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 2): S130-34.
9. Haas DW et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. AIDS 2000;14: 1973-78.
10. Stutherland SE et al. Protease inhibitors urolithiasis. J Urol 1997;158:31-33.

Nelfinavir

1. Bruno R et al. Hepatotoxicity and nelfinavir: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:482-8.
2. Carpenter CCJ et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society – USA Panel. JAMA 2000;283:381-90.
3. Panhard X et al. Population pharmacokinetic analysis for nelfinavir and its metabolite M8 in virologically controlled HIV-infected patients on HAART. Br J Clin Pharmacol 2005;60:390-403.
4. Perry CM et al. Nelfinavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005; 65:2209-44.
5. Poizot-Martin I et al. Nelfinavir in HIV-HCV coinfected patients: a 24-month follow-up in a cohort of 82 patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2005;21:841-4.
6. Rachlis A et al. Effectiveness of step-wise intervention plan for managing nelfinavir-associated diarrhea: a pilot study. HIV Clin Trials 2005;6:203-12.
7. Timmermans S et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. AIDS. 2005;19:795-9.
8. Tupinambas U et al. HIV-1 genotypes related to failure of nelfinavir as the first protease inhibitor treatment. Braz J Infect Dis. 2005;9:324-9.

Amprenavir e fosamprenavir

1. Dickinson L et al. Simultaneous determination of HIV protease inhibitors amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2005; 829:82-90.
2. Falloon J et al. Combination therapy with amprenavir, abacavir, and efavirenz in HIV-infected patients failing a protease-inhibitor regimen: Pharmacokinetic drug interactions and antiviral activity. Clin Infect Dis 2000;30:313-8.
3. Khanlou H et al. Reduction of buffalo hump by switching to amprenavir in na HIV-infected patient. Arch Intern Med 2000;160:3499-500.
4. Noble S et al. Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. Drugs 2000;60:1383-410.
5. Polk RE et al. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and rifabutin or rifampin in healthy males. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:502-8.
6. Quercia R et al. Salvage therapy with ritonavir-boosted amprenavir/fosamprenavir: virological and immunological response in two years follow-up. HIV Clin Trials 2005;6:73-80.
7. Sadler BM et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir after multiple oral dosing. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:30-7.
8. Veronese L et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency vírus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:821-26.
9. Ziermann R et al. A mutation in human immunodeficiency virus type 1 protease, N88S, that causes in vitro hipersensitivity to amprenavir. J Virol 2000; 74:4414-19.

Lopinavir

1. Antoniou T et al. Steady-State Pharmacokinetics and Tolerability of Indinavir-Lopinavir/R Combination Therapy in Antiretroviral-Experienced Patients. Ther Drug Monit 2005;27:779-81.

2. Arribas JR et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:280-7.
3. Hicks C et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. AIDS 2004;18:775-9.
4. Hurst M, Faulds D. Lopinavir. Drugs 2000;60:1371-79.
5. Lascaux AS et al. Inflammatory oedema of the legs: a new side-effect of lopinavir. AIDS 2001;15:819.
6. Manfredi R et al. First-line efavirenz versus lopinavir-ritonavir-based highly active antiretroviral therapy for naive patients.AIDS 2004;18:2331-3.
7. Murphy RL et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. AIDS 2001;15:F1-9.
8. Sham HL et al. Synthesis and antiviral activities of the major metabolites of the HIV protease inhibitor ABT-378 (lopinavir). Bioorg Med Chem Lett 2001; 1:1351-53.
9. Yilmas A et al. Cerebrospinal fluid and plasma HIV-1 RNA levels and lopinavir concentrations following lopinavir/ritonavir regimen. Scand J Infect Dis 2004;36:823-8.

Atazanavir

1. Corona G et al. Potential hazard of pharmacokinetic interactions between lopinavir-ritonavir protease inhibitors and irinotecan. AIDS 2005;19:2043-4.
2. Havlir DV, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. Clin Infect Dis. 2004;38:1599-604.
3. Hill A. Atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir: equivalent or different efficacy profiles? AIDS 2005;19:2054-5.
4. Jemsek JG et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naive HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2006;42:273-80.
5. Khanlou H et al. Interaction Between Atazanavir and Fosamprenavir in the Treatment of HIV-Infected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41: 124-5.
6. Lopez-Aldeguer J et al. New targets and new drugs in the treatment of HIV. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23(Supl.2):33-40.
7. Orrick JJ, Steinhart CR. Atazanavir. Ann Pharmacother 2004;38:1664-74.
8. Piliero PJ. Atazanavir: A novel once-daily protease inhibitor. Drugs Today (Barc) 2004;40:901-12.
9. Swainston Harrinson T, Scott LJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005;65:2309-36.

Darunavir

1. Clotet B et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at 48-week in treatment experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2. Lancet 2007;369:1169-78.
2. Fenton C, Perry CM. Darunavir in the treatment of HIV-1 infection. Drugs 2007;67(18):2791-801.
3. Lefebvre E, Schiffer CA. Resilience to resistance of HIV-1 protease inhibitors: profile of darunavir. AIDS Rev. 2008;10(3):131-42.
4. Mollina JM, Hill A. Darunavir: a new HIV-1 protease inhibitor. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(12):1951-64.
5. Rotty J et al. New therapeutic agents in the management of HIV: an overview of darunavir for clinicians. Sex Health 2008;5(3):235-41.
6. Vento S, Vallone A. Darunavir-etravirine-raltegravir as salvage combination therapy in a heavily pretreated HIV-infected patient. AIDS Patient Care STDS. 2008;22(11):841-2.
7. Ortiz et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. AIDS. 20
8. Katlama C, Clotet B, Mills A et al. Efficacy and Safety of Etravirine at Week 96 in Treatment-Experienced HIV Type-1-Infected Patients in the DUET-1 and DUET-2 Trials. Antiviral Therapy, Vol. 15, 2010, pp. 1045-1052. doi:10.3851/IMP1662.

Tenofovir

1. Anônimo. Compassionate use for tenofovir. AIDS Patient Care STDS 2000;14:101-02.
2. Anônimo. Tenofovir (PMPA), defining cross-resistance profiles. HIV I-Base Treatment Bulletin 2000; 1:2-3.
3. Antoniou T. Tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2003;63:1609-10
4. Domingues S, Bricaire F. A propos des thérapeutiques antiretrovirales. Presse Med 2000;29:2065-68.
5. Hughes WT et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of the oral antiviral compound adefovir dipivoxil in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1041-46.
6. James CW et al. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. Pharmacotherapy 2004;24:415-18.
7. Lyseng-Williamson KA et al. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005;65:413-32.
8. Masia M et al. Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine: case report and review. Int J STD AIDS 2005;16:646-8.
9. Zimmermann AE et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. Clin Infect Dis 2006;42:283-90.

Entricitabina

1. Anônimo. Capravirine trials stopped. AIDS Patient Care STDS 2001;15:225.
2. Daneshtalab M. Emtricitabine. Drugs 2000;3:940-52.
3. Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005;65:1427-48.

4. Furman PA et al. Mechanism of action of 1-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane, a prodrug of the human immunodeficiency virus type 1 inhibitor 1-beta-D-dioxolane guanosine. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:158-65.
5. Girard PM et al. Phase II placebo-controlled trial fo fozivudine tidoxil for HIV infection: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;23:227-35.
6. Molina JM, Cox SL. Emtricitabine: a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Drugs Today (Barc) 2005;41:241-52.
7. Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) for the treatment of HIV infection. Int J Clin Pract 2004;58:504-10.
8. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. Clin Infect Dis 2006;42:26-31.

Tipranavir

1. Best B, Haubrich R. Tipranavir: a protease inhibitor for multi-drug resistant HIV-1. Expert Opin Investig Drugs 2006;15:59-70.
2. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. Drugs 2005;65:1669-77.
3. Flexner C et al. Tipranavir. Nat Rev Drug Discov 2005;4:955-6.
4. Gong YF et al. Invitro resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor BMS-232632. Antimicrob Agents Chemother 2000:2319-26.
5. Jayaweera DT. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor: a viewpoint by dushyantha T. Jayaweera. Drugs 2005;65:1678-9.
6. Kandula VR et al. Tipranavir: a novel second-generation nonpeptidic protease inhibitor. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:9-21.
7. Madruga JV et al. Efficacy and safety of TMC 125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET 1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007;370:29-38.
8. Robinson BS et al. BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2093-99.
9. Sax PE. FDA approval: tipranavir. AIDS Clin Care. 2005;17:78.

Inibidores de fusão

1. Asboe D. Enfuvirtida: antiretroviral class 4, drug 1. HIV Clin Trials 2004;5:1-6.
2. De Clerq E. The emerging role of fusion inhibitors in HIV infection. Drugs RD 1999;2:321-31.
3. Dezube BJ et al. A fusion inhibitor (FP-21399) for the treatment of human immunodeficiency virus infection: a phase I study. J Infect Dis 2000;182:07-10.
4. Deredeyn CA et al. Sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 to the fusion inhibitor T-20 is modulated by co-receptor specificity defined by the V3 loop of gp 120. J Virol 2000;74:8358-67.
5. Lalezari JP, Luber AD. Enfuvirtida. Drugs Today (Barc) 2004;40:259-69.
6. Lazzarin A. Enfuvirtida: the first HIV fusion inhibitor. Expert Opin Pharmacother 2005;6:453-64.
7. Poveda E. Enfuvirtida, the first fusion inhibitor to treat HIV infection. AIDS Rev 2005;7:139-47.
8. Trottier B et al. Safety of enfuvirtida in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40:413-21.

Inibidores de entrada

1. Anastassopoulou CG. Resistance to CCR5 inhibitors caused by sequence changes in the fusion peptide of HIV-1 gp4. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:5318-23.
2. De Clerq E, Schols D. Inhibition of HIV infection by CXCR4 and CCR5 chemokine receptor antagonists. Antivir Chem Chemother 2001;12(Suppl 1):19-31.
3. Lieberman-Blum SS et al. Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. Clin Ther 2008;30:1228-50.
4. Moyle GJ et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. J Infect Dis 2005;191:866-872.
5. Perry CM. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. Drugs 2010; 70:1189-213.
6. Schols D. HIV co-receptors as targets for antiviral therapy. Curr Top Med Chem 2004;4:883-93.
7. Sayana S, Khanlou H. Maraviroc: a new CCR5 antagonist. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7:9-19
8. Shaheen F, Collman RG. Co-receptor antagonists as HIV-1 entry inhibitors. Curr Opin Infect Dis 2004; 17:7-16.
9. Strizki JM et al. Discovery and characterization of vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 antagonist with potent activity against human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2005;49: 4911-9.
10. van der van der Ryst E et al. Efficacy of Maraviroc in combination with at least one other potent new other antiretroviral drug: MOTIVATE 1 e 2 studies. In: Program and Abstracts of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Sydney, Australia. Abstract WEPEB116LB.
11. Wetsby M, van der Ryst E. CCR5 antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection. Antivir Chem Chemother 2005;16:339-54.
12. Yost R et al. Maraviroc: a coreceptor CCR5 antagonist for management of HIV infection. Am J Health Syst Pharm 2009;66:715-26.

Inibidores da integrase

1. Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. Lancet 2007;369:1235-36.

2. Cocohoba J, Dong BJ. Raltegravir, the first integrase inhibitor. Clin Ther 2008;30(10):1747-65.
3. Fikkert V et al. Multiple mutations in human immunodeficiency virus-1 integrase confer resistance to the clinical trial drug S-1360. AIDS 2004 21;18: 2019-28.
4. Gandhi RT. Raltegravir, a new HIV integrase inhibitor. AIDS Clin Care 2007;19(12):105.
5. Grant P, Zolopa A. Integrase inhibitors: a clinical review of raltegravir and elvitegravir. J HIV Ther 2008; 13(2):36-9.
6. Lee DJ et al. Preliminary mapping of a putative inhibitor-binding pocket for human immunodeficiency virus type 1 integrase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:134-42.
7. Martinez E et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. AIDS 2010;24:1697-707.
8. Molina JM et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2012;12:27-35
9. Neamati N et al. Salicylhydrazine-containing inhibitors of HIV-1 integrase: implication for a selective chelation in the integrase active site. J Med Chem 1998;41:3202-9.
10. Reinke RA et al. L-chicoric acid inhibits human immunodeficiency virus type 1 integration in vivo and is a noncompetitive but reversible inhibitor of HIV-1 integrase in vitro. Virology. 2004;326:203-19.
11. Sechi M et al. Design and synthesis of novel dihydroxyindole-2-carboxylic acids as HIV-1 integrase inhibitors. Antivir Chem Chemother 2004;15:67-81.
12. Smart T. The first integrase inhibitor. GMHC Treat Issues 1996;10:8-9.
13. Witvrouw M et al. Novel inhibitors of HIV-1 integration. Curr Drug Metab 2004;5:291-304.
14. Wills T, Vega V. Elvitegravir: a once-daily inhibitor of HIV-1 integrase. Expert Opin Investig Drugs 2012; 21:395-401.
15. Zembower TR et al. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. AIDS 2008;22:1382-84.

Drogas Antifúngicas

CAPÍTULO 30

Durante longos anos, a terapêutica das micoses, especialmente das micoses profundas, encontrava dificuldades devido ao fato de os fungos serem células eucarióticas que parasitam um hospedeiro com células eucarióticas. Assim, as diferenças citológicas entre o parasita e o hospedeiro são pequenas, e as drogas que interferem no metabolismo daqueles habitualmente agem no metabolismo dos últimos.

A primeira droga com ação antifúngica específica foi o iodeto de potássio, utilizado desde 1903 na terapêutica da esporotricose e até hoje considerada a droga de primeira escolha nesta micose. Com o advento das sulfas, na década de 1930, a terapêutica das infecções fúngicas recebeu novo suporte, pois, embora seja controversa sua atividade na quimioterapia da histoplasmose, notável é a sua ação no tratamento da paracoccidioidomicose e da pneumocistose. Em 1939, deu-se a descoberta do primeiro antibiótico antifúngico, a griseofulvina. Na época, esta substância não recebeu maior atenção, devido ao fato de não ter ação antibacteriana, e somente em 1958 foi introduzida na terapêutica das micoses humanas, após ter sido demonstrada sua eficácia no combate a micoses de plantas e dermatofitoses animais. Em 1950, foi descoberta a nistatina, o primeiro antibiótico da classe dos polienos com indicação em micoses humanas, seguindo-se a descoberta da anfotericina B, em 1955, com atividade sobre a maioria dos fungos causadores de infecção no homem, mas de ação sistêmica somente por via parenteral. Ao mostrar-se eficaz no tratamento das micoses profundas mais frequentes, a anfotericina B promoveu uma verdadeira revolução no prognóstico de algumas destas infecções, tais como a histoplasmose disseminada, a meningoencefalite criptocócica, a cocccidioidomicose sistêmica, que, antes de seu descobrimento, apresentavam elevado índice de letalidade.

A terapêutica das micoses foi ampliada com a introdução, nas décadas de 1960 e de 1970, das substâncias azólicas antifúngicas, inicialmente os imidazóis com ação tópica (miconazol, clotrimazol e outros) e depois a identificação do cetoconazol, o primeiro azol antifúngico de amplo espectro, absorvível por via oral e com ação sistêmica. As pesquisas realizadas a seguir conduziram à descoberta dos derivados triazólicos, com espectro de ação antifúngico amplo, farmacocinética e farmacodinâmica favorável no homem, possibilitando seu emprego na terapêutica das micoses humanas sistêmicas e superficiais com o mínimo de efeitos adversos. Neste grupo, estão o itraconazol, o fluconazol, o voriconazol e o posaconazol.

Não obstante a recente introdução de derivados imidazólicos de baixa toxicidade e ação antifúngica sistêmica, a anfotericina B permanece na linha de frente contra as micoses disseminadas graves, especialmente no hospedeiro imunocomprometido, mercê de sua ação fungicida potente contra os fungos invasores.

O grupo das drogas antimicóticas foi enriquecido, na atualidade, com a descoberta das equinocandinas, que são novos antibióticos com ação contra fungos com resistência selecionada, encontrando-se em uso clínico a caspofungina.

Registre-se, por fim, a existência de outros antibióticos e quimioterápicos antifúngicos específicos, como a flucitosina, a terbinafina e outros que discutiremos neste Capítulo, que

é dividido em três partes: os antibióticos, os azóis e outras drogas antifúngicas.

ANTIBIÓTICOS ANTIFÚNGICOS

ANTIBIÓTICOS POLIÊNICOS

Polienos consistem em substâncias formadas por átomos de carbono com dupla ligação. Alguns antibióticos com esta estrutura são ativos contra fungos, protozoários e algas, não demonstrando ação antibacteriana importante. São substâncias tóxicas para o homem e outros mamíferos, por provocarem lesões nas células de animais semelhantes às causadas nos microrganismos referidos.

Os poliênicos ligam-se a membranas citoplasmáticas que contêm esteróis, provocando sua desorganização funcional. Por esse motivo, não agem sobre a maioria das espécies bacterianas, desprovidas de tais substâncias em sua membrana. Nos fungos, os poliênicos ligam-se principalmente ao ergosterol, que constitui o esterol prevalente da sua membrana citoplasmática. Com isso, alteram a permeabilidade seletiva desta membrana, por originar poros permeáveis à saída de água e de pequenas moléculas essenciais à sobrevida do microrganismo. Em consequência da desintegração da permeabilidade da membrana, ocorre deterioração metabólica e morte da célula. Mais recentemente, foi noticiado que os polienos podem causar alterações celulares por um processo oxidativo, cuja intimidade não é bem conhecida.

O efeito dos polienos varia com a composição lipídica da membrana (tipo de esterol presente), ligando-se de maneira mais seletiva à membrana das células fúngicas, ricas em ergosterol, e menos às células do hospedeiro animal, ricas em colesterol. Varia, também, com a composição química do polieno utilizado (anfotericina B mais potente do que outros) e a sua ação fungicida ou fungistática é dependente da concentração da droga no meio. Assim, a anfotericina B em baixas concentrações liga-se, de maneira reversível, à membrana fúngica, provocando um aumento da permeabilidade da membrana para íons potássio, que causa somente efeito fungistático, com inibição do crescimento. Em altas concentrações, a ligação da anfotericina B à membrana é irreversível, causando a morte da célula por alterar as propriedades físico-químicas da membrana, que se torna permeável a constituintes essenciais da célula, tais como açúcares, ésteres fosfatos, nucleotídeos e proteínas.

A ação primária dos antibióticos poliênicos tem efeito fungicida e protozoaricida sobre os microrganismos sensíveis. Ocorre, porém, que, devido aos seus efeitos tóxicos para o homem, a maioria destas drogas não pode ser utilizada por via sistêmica. Somente a anfotericina B, a nistatina e a mepartricina são os polienos em uso clínico. A anfotericina B é o único representante desta classe de antibióticos que mostra regular ação antifúngica quando empregada por via sistêmica.

Anfotericina B

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A anfotericina B é um antibiótico poliênico, demonstrado em 1955 a partir do *Streptomyces nodosus*, que produz também a anfotericina A, de menor potência antifúngica. A anfotericina B em estado seco é um pó amarelo-alaranjado, que, conservado sob refrigeração a 5ºC, mantém a atividade antimicrobiana por um ano. É instável em pH muito ácido ou muito básico, não absorvível por via oral e somente administrada por via IV. É insolúvel na água, mas aumenta sua solubilidade quando complexada com o deoxicolato (um sal biliar), constituindo a anfotericina B convencional. Quando esta apresentação da droga é dissolvida em água ou solução glicosada a 5%, forma-se uma suspensão coloidal apropriada para uso intravenoso. Qualquer adição de eletrólitos (p. ex., cloreto de sódio) provoca a agregação das partículas coloidais e floculação, tornando a mistura imprópria para uso clínico. A droga se decompõe lentamente, em solução, e sob a ação da temperatura e da luz. Entretanto, a suspensão preparada para uso IV se mantém estável por 24 horas à temperatura de 22ºC, mesmo em presença da luz. Esta apresentação da anfotericina B tem elevada toxicidade para o rim, coração e sistema hematopoiético e importante efeito irritante para o endotélio vascular, frequentemente causando flebites.

Recentemente, foram preparadas apresentações lipídicas da anfotericina B, em uma estratégia para reduzir os seus efeitos colaterais ao serem administradas por via IV. Assim, a anfotericina B convencional, dissolvida em emulsão lipídica (Intralipid® 20%), em lugar da solução de glicose, é bem tolerada e de mais rápida aplicação, havendo menor ocorrência de toxicidade renal. O mesmo ocorre com as apresentações da anfotericina B incorporadas a lipossomas, isto é, vesículas de fosfolipídios. Comparativamente à apresentação da anfotericina B convencional, o encapsulamento da droga em lipossomas é uma nova estratégia de melhorar a tolerância sem prejudicar a sua eficácia. Além dos lipossomas, a anfotericina B foi, também, preparada em partículas de fosfolipídios, permitindo aumentar sua concentração. Esta preparação é chamada anfotericina B lipídio-complexa (ABLC). Uma outra estratégia de administração da anfotericina B consiste em sua preparação como uma dispersão coloidal (ABCD, em língua inglesa), usando o sulfato colesteril sódico em lugar do deoxicolato da preparação convencional. As formas da anfotericina B em dispersão coloidal, em lipossomas e em partículas de fosfolipídios são administradas por via IV, dissolvida em soro glicosado.

A experiência acumulada com as apresentações lipídicas da anfotericina B revela boa eficácia em várias infecções fúngicas e na leishmaniose visceral e na tegumentar, com redução dos efeitos adversos, especialmente das reações devidas à infusão intravenosa, da nefrotoxicidade e da hipocalemia. Podem ser administradas em doses mais elevadas que a preparação convencional, com o consequente aumento do nível sanguíneo e tissular e a possibilidade de ser atingida concentração fungicida.

Deve-se ressaltar que, em que pese a menor toxicidade destas apresentações lipídicas da anfotericina B, sua eficácia não é melhor do que a da anfotericina B convencional, podendo, mesmo, ser menor quando se usam doses habituais. Por tal motivo, os fabricantes dessas apresentações lipídicas recomendam o seu emprego em doses mais elevadas (três a cinco vezes maiores do que a dose habitual), o que se acompanha de elevação dos custos do tratamento.

A anfotericina B apresenta atividade contra os fungos *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis, Sporotrichum schenkii, Torulopsis glabrata, Candida albicans* e outras espécies de *Candida*, *Aspergillus fumigatus* e outras espécies de *Aspergillus*, espécies de *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhodotorula*, *Microsporum* e *Trichophyton*. Tem ação, também, sobre os protozoários *Leishmania donovani*, *Leishmania chagasi*, *Leishmania brasiliensis, Plasmodium falciparum* (sensível ou resistente à cloroquina) e amebas de vida livre dos gêneros *Hartmanella*, *Acanthamoeba* e *Naegleria*. Age sobre algas aclorofiladas do gênero *Prototheca* e sobre o *Mycobacterium leprae*. A anfotericina B é capaz de alterar o envelope viral dos vírus *Herpes* e dos vírus da imunodeficiência humana, diminuindo sua infectividade. Além disso, interfere com o mecanismo de reprodução dos príons, partículas proteicas causadoras de encefalopatias progressivas, como o kuru e as várias formas da doença de Creutzfeldt-Jacob.

A anfotericina B não age contra os fungos dos gêneros *Cladosporium* e *Phialophora*, causadores da cromomicose, nem sobre o *Paracoccidioides loboi*, causador da micose de Jorge Lobo. Não tem boa ação sobre *Pseudallescheria boydii* e sua atividade é limitada contra os *Fusarium, Trichosporon beigelii* e *Candida lusitaneae*.

A resistência adquirida à anfotericina B é um fenômeno muito raro. Em isolados de material clínico, a resistência tem sido observada em cepas mutantes de *Candida krusei*, *C. parakrusei*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, espécies de *Fusarium* e no *Cryptococcus neoformans*. Os mutantes resistentes apresentam, em geral, alterações na composição dos esteróis das membranas, com diminuição ou ausência do ergosterol, ou a formação de esteróis modificados, com menor afinidade pelos polienos. É, também, admitido que a resistência seja devida à maior produção de catalase pelo fungo, o que impediria a ação oxidativa da anfotericina B. Habitualmente, os mutantes resistentes apresentam menor virulência do que os fungos naturais. Existem evidências de que o uso prévio dos azóis antifúngicos (fluconazol, itraconazol e outros) pode originar exemplares de

Candida albicans temporariamente resistentes à anfotericina B.

A anfotericina B provoca efeito fungistático e fungicida, conforme descrito na parte inicial deste capítulo. Este fármaco apresenta potente ação imunoestimulante, tanto sobre a imunidade humoral como sobre a imunidade celular. Em geral, a propriedade de potencializar a produção de anticorpos da classe IgG é maior que a da classe IgM. Ademais, a anfotericina B aumenta a imunidade mediada por células e eleva as reações de hipersensibilidade retardada. Dessa maneira, este polieno não só atua sobre os microrganismos infectantes, como aumenta a resistência do hospedeiro à infecção. Essa ação da anfotericina B é de grande importância na clínica, uma vez que pacientes com infecções micóticas sistêmicas, com frequência, apresentam depressão em sua imunidade celular.

Farmacocinética e Metabolismo

Absorção

A anfotericina B não é absorvida por via oral e sofre inativação no meio ácido do estômago. Em alguns países, existem apresentações orais de uma preparação microcristalina da droga, em cápsulas e xarope com veículos apropriados, para o tratamento da candidíase intestinal. Essas apresentações não existem no Brasil. Por via IM, a absorção desse antibiótico é mínima, não dando níveis sanguíneos úteis e causando intensa irritação local, podendo provocar abscessos frios. Para uso tópico, a anfotericina B microcristalina é apresentada em cremes e pomadas associada a antibacterianos, para o tratamento de infecções dermatológicas por *Candida albicans* e de candidíase e tricomoníase vaginal. Pode, também, ser usada topicamente na terapêutica de ceratomicoses.

A principal via de administração da anfotericina B, tanto a forma convencional como as preparações lipídicas, é a via intravenosa, empregada dissolvida em soro glicosado a 5%, de modo a produzir uma concentração não superior a 10 mg por 100 ml. A administração IV da anfotericina B convencional é feita em infusão lenta, num período de três a seis horas, a fim de se evitar os efeitos colaterais decorrentes da toxicidade aguda da droga. Entretanto, a droga tem sido, também, administrada em infusão rápida, em duas horas, sem ser observado agravamento dos efeitos adversos. Por outro lado, alguns autores recomendam o seu emprego em infusão contínua, visando diminuir a toxicidade. As apresentações lipossomal, em dispersão coloidal e lipídio complexa da anfotericina B, habitualmente, são dadas em infusão IV, durante 60 minutos. A administração rápida não pode, porém, ser realizada em pacientes com função renal alterada, pois, nesta circunstância, o paciente é incapaz de eliminar o súbito aporte de potássio, decorrente da liberação deste íon, pelas células lesadas pelo antibiótico, ocorrendo hiperpotassemia abrupta e risco de morte por fibrilação ventricular.

Nos casos de meningoencefalites por fungos, considerando a baixa difusão da anfotericina B através da barreira hematoencefálica, pode ser necessária, nos casos que não respondem à administração IV, a suplementação do fármaco pela sua administração por via intratecal, por punção lombar ou cisternal. Ou, de modo mais apropriado, por via intraventricular, através da inserção de um cateter ligado ao reservatório de Ommaya ou de Rickham. Felizmente, nos casos com meningoencefalite criptocócica, a mais frequente micose meníngea, usualmente ocorre boa resposta terapêutica com a administração da anfotericina B por via IV.

A anfotericina B tem sido também administrada no interior de nódulos linfáticos e em instilação em abscessos, osteomielites e na bexiga, na cavidade pleural e em articulações. Em situações de risco de invasão pulmonar por *Aspergillus,* tem sido administrada profilaticamente sob a forma inalatória.

Difusão e Metabolismo

A anfotericina B é organodepositária, permanecendo na circulação em níveis terapêuticos por 48 horas e sendo detectada no soro, em níveis baixos, por vários dias após sua administração. Em seguida à injeção intravenosa do produto convencional, o deoxicolato separa-se do antibiótico e este se liga às proteínas do soro em mais de 95%. Rapidamente, a droga distribui-se pelos tecidos orgânicos, depositando-se no fígado, em ossos e outros órgãos,

provavelmente ligada às membranas celulares ricas em colesterol. Sua meia-vida sérica é de 15 dias. Esse antibiótico penetra no interior das células, o que justifica sua ação contra o *Histoplasma capsulatum*, parasita intracelular. Entretanto, a anfotericina B não atinge concentração adequada em coágulos sanguíneos e de fibrina, o que explica sua pequena eficácia no tratamento da endocardite por fungos.

A anfotericina B atinge concentração nos líquidos pleural, peritoneal, articular e pericárdico correspondente a cerca de dois terços da existente no sangue. Não atravessa bem a barreira hematoencefálica normal, alcançando, no liquor, a concentração correspondente a somente 1/40 da existente no sangue. Mesmo em pacientes com meningoencefalites, a concentração liquórica é pequena, o que pode tornar necessário seu uso por via intratecal nesta situação clínica. O fármaco atravessa a barreira placentária, atingindo concentração fetal correspondente a cerca da metade da presente no sangue materno. Não dá concentrações no líquido amniótico. Sua concentração no humor vítreo, humor aquoso, secreção brônquica e parótida corresponde a 25% da presente no sangue.

A anfotericina B permanece longo tempo armazenada no organismo, principalmente no fígado, em pulmões, baço e rins, onde sofre degradação lenta. A droga pode ser detectada nos rins até um ano após sua administração intravenosa.

Excreção

A via principal de eliminação da anfotericina B são os rins. Entretanto, somente 5% de uma dose única administrada são eliminados nas primeiras 24 horas e 40%, nos sete dias seguintes. Cerca de 20% da dose são eliminados por via biliar. Embora a excreção seja pequena e lenta, a droga concentra-se na urina e na bile. A insuficiência hepática e a insuficiência renal não causam retenção importante do fármaco, pouco influenciando nos níveis sanguíneos. A hemodiálise também não afeta, de maneira significativa, os níveis circulantes deste antibiótico. Dessa maneira, em pacientes com insuficiência hepática ou renal, não é necessário proceder a ajustes na dosagem ou no intervalo da administração da anfotericina B.

Interações Medicamentosas

A anfotericina B só pode ser dissolvida em água destilada e utilizada em solução glicosada a 5%. Qualquer adição de eletrólitos (sais de sódio, potássio ou cálcio) às soluções do antibiótico causa sua precipitação.

Este antibiótico exerce ação sinérgica com a flucitosina contra *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*, o que permite a redução da dosagem da anfotericina B e, consequentemente, diminui a sua nefrotoxicidade. Esta associação tem sido usada, também, nas infecções por *Aspergillus* com resultados inconstantes. Embora o efeito sinérgico contra *Candida* esteja bem estabelecido, a associação das drogas pode falhar na endocardite por este fungo, devido à baixa concentração que atingem nas vegetações. A associação da anfotericina B com a flucitosina é particularmente indicada nas meningoencefalites por *C. neoformans*.

Embora a rifampicina não exerça ação antifúngica, sua associação com a anfotericina B potencializa a ação deste fármaco contra *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*, *Candida*, *P. brasiliensis* e *Aspergillus*. É, ainda, incerto o valor desse sinergismo, mas em casos graves de histoplasmose, aspergilose e de paracoccidioidomicose, a associação tem sido recomendada.

As tetraciclinas associadas com a anfotericina B podem promover uma melhor eficácia desta última contra fungos. Entretanto, essa associação é contraindicada para uso sistêmico devido às implicações de toxicidade com seu uso prolongado.

Por fim, o resultado da associação da anfotericina B com o cetoconazol e outros azóis antifúngicos ainda não está estabelecido. A literatura sobre a interação entre os azóis e a anfotericina B é conflitante, variando desde o antagonismo e aumento da resistência dos fungos à anfotericina B ao sinergismo de ação. É grande o número de autores que não recomendam a associação por não observarem benefício clínico. Ao contrário, descreve-se antagonismo de ação entre os dois fármacos, devido ao efeito inibidor na síntese do ergosterol pelos azóis, retirando o local de ação da anfotericina B na membrana da célula fúngica.

Em relação à associação das diferentes formulações da anfotericina B com a caspofun-

gina, relatos de uso clínico indicam que pode intensificar a atividade dos dois antifúngicos no tratamento das infecções fúngicas invasivas.

A anfotericina B provoca, entre os seus efeitos adversos, hipopotassemia importante. Devido a isso, pode facilitar a intoxicação pelos digitálicos. A hipopotassemia pode, também, ser agravada e contribuir para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes utilizando corticosteroides, os quais promovem depleção de potássio e retenção de sódio. Ainda, a hipopotassemia que se segue ao uso prolongado da anfotericina B pode aumentar o efeito de relaxantes musculares curariformes. Além disso, a hipopotassemia pode ser agravada pelo uso concomitante da carbenicilina. Estas alterações exigem prudência e vigilância no uso destas associações, com determinações do nível de potássio sanguíneo e suplementação deste íon. Cuidado especial deve ser tomado nos pacientes em uso de diuréticos depletores de potássio e de inibidores da anidrase carbônica, pelo risco de grave hipopotassemia.

A anfotericina B pode aumentar a toxicidade renal dos antibióticos aminoglicosídeos, da cisplatina e da ciclosporina. Por outro lado, a administração concomitante da pentamidina por via IV pode acelerar o surgimento de insuficiência renal em pacientes medicados com a anfotericina B.

Indicações Clínicas e Doses

A anfotericina B está indicada no Brasil, principalmente, para o tratamento da paracoccidioidomicose grave, criptococose, histoplasmose grave, candidíase generalizada e leishmanioses; e, ainda, na terapêutica de meningites e infecções sistêmicas por amebas de vida livre e por algas do gênero *Prothoteca.*

Seu emprego na paracoccidioidomicose está recomendado em pacientes graves, com a forma generalizada da micose (forma infanto-juvenil) ou na forma meningoencefálica, considerando a ação mais rápida e fungicida contra o *P. brasiliensis*. Nas formas não graves da micose de Lutz, em geral, só se justifica o emprego da anfotericina B após haver falha terapêutica ou hipersensibilidade com os compostos sulfamídicos ou com o itraconazol, os quais constituem a medicação de escolha para essa micose. É recomendado que, nos casos de paracoccidioidomicose disseminada, a dose total cumulativa da anfotericina B seja de 2 g.

Na criptococose em suas formas clínicas mais graves (meningoencefálica, disseminada), a anfotericina B tem indicação precisa, utilizada de preferência em associação com a flucitosina. Nas formas pulmonares sintomáticas ou com lesões radiológicas múltiplas, os triazóis são adequados ao tratamento. Na meningoencefalite criptocócica em pacientes com AIDS, a terapêutica deve ser mantida até que ocorra a negativação de culturas para o fungo no liquor. Em seguida, para se evitar recaídas, é necessário o tratamento supressivo continuado, com a administração da anfotericina B na dose habitual uma vez por semana. O fluconazol constitui alternativa terapêutica nas infecções pelo *Cryptococcus neoformans*, nos casos de moderada gravidade, mas não tem a mesma eficácia da anfotericina B. Esse triazol é, também, recomendado na terapêutica supressiva, visando à profilaxia das recaídas da meningite criptocócica, enquanto o paciente estiver com CD4 abaixo de 200 células/mm^3.

Nos pacientes com candidíase sistêmica e na aspergilose, também está indicada, quando possível, a associação da anfotericina B com flucitosina. Ressalte-se que a flucitosina não deve ser usada em pacientes em uso da zidovudina, devido à soma dos efeitos tóxicos hematológicos. Nos enfermos imunocomprometidos com candidíase por *Candida* não *albicans* e nos casos de resistência da *C. albicans* à anfotericina B, é mais indicado o emprego do vorizonazol ou da caspofungina. Igualmente, em micoses invasivas por *Pseudalescheria*, *Fusarium* e *Aspergillus*, em pacientes com alterações imunitárias, estas novas alternativas antifúngicas são mais indicadas.

Embora a anfotericina B tenha ação contra o agente da esporotricose, tal doença não é habitualmente tratada por este fármaco, pois os iodetos e o itraconazol apresentam excelente ação terapêutica. Eventualmente, a anfotericina B poderá ser utilizada na esporotricose visceral. O mesmo se aplica às leishmanioses, nas quais os medicamentos de eleição são os antimoniais pentavalentes, ficando a anfotericina B como droga de reserva para os casos resistentes.

Na terapêutica das leishmanioses, das meningites e sinusites por amebas de vida livre (*Naegleria*, *Acanthamoeba*) e nas infecções pelas algas prototecas, a anfotericina B convencional é utilizada nas doses e com os cuidados habituais, recomendando-se não ser a dose total inferior a 1.500 mg. Na prototecose, após o uso da anfotericina B, o tratamento pode ser complementado com o emprego do cetoconazol, na dose de 200 mg, uma ou duas vezes ao dia, durante dois meses.

Em pacientes granulocitopênicos febris, que permanecem com febre apesar do uso de antimicrobianos antibacterianos por mais de cinco dias, está indicada a associação empírica da anfotericina B, pela possibilidade de infecção fúngica.

Em qualquer indicação, a anfotericina B convencional é utilizada por via IV, dissolvida em soro glicosado a 5%, em infusão gota a gota, de maneira lenta, recomendando-se um mínimo de três horas para a aplicação diária da droga. Eventualmente, a infusão IV da anfotericina B pode ser realizada em duas horas, após ter sido avaliada a tolerabilidade do paciente e atingida a dose diária plena. Devem-se tomar medidas adicionais para evitar as reações ao emprego da droga, referidas a seguir. Habitualmente, avalia-se a tolerância individual, começando o esquema de tratamento com a dose de 0,25 mg/kg/dia e elevando-se a dose nos dias subsequentes, até atingir 1 mg/kg/dia. A dose diluída em soro glicosado não deve ultrapassar a concentração de 10 mg/100 ml. Dependendo da gravidade do caso, o antibiótico será aplicado diariamente ou em dias alternados. Recomenda-se preparar a solução na hora de iniciar a aplicação, não sendo necessário proteger o frasco de soro contra a exposição da luz, quando a infusão demorar menos de seis horas. Para indivíduos adultos, a dose diária estabelecida da anfotericina B convencional é de 50 mg.

A fim de se evitar os paraefeitos irritantes e tóxicos do fármaco e melhorar sua tolerabilidade, é recomendado administrar ao paciente adulto, 30 minutos antes de iniciar a infusão, um a dois comprimidos de aspirina (ou paracetamol ou dipirona) ou uma ampola IV de dipirona e meia ampola IV ou um comprimido de um anti-histamínico (habitualmente Fenergan®). Além disso, tem sido utilizada, com bons resultados, a administração de 50 mg de hidrocortisona por via IV, meia hora antes da administração do antibiótico ou a administração conjunta do corticoide, por meio de um tubo em Y ou por uma agulha no mesmo equipo de solução do antibiótico, de uma outra solução glicosada contendo 100 mg de hidrocortisona. Tal prática visa à "lavagem" da veia em intervalos regulares (meia hora da solução de anfotericina B intercalada com 10 minutos da solução com o corticoide), para evitar a irritação e a flebite causadas pela droga. É, também, usual a adição de 1.000 unidades de heparina à solução da anfotericina B. Observe-se que a anfotericina B não deve ser diluída em soluções salinas, nem se deve adicionar eletrólitos à solução glicosada, pois o antibiótico precipita, tornando-se inadequado à terapêutica. A adição de heparina ou hidrocortisona não afeta a estabilidade da droga.

Nos pacientes que apresentam calafrios e tremores intensos durante a infusão da droga, é indicado o uso de 25 a 50 mg (0,5 a 1 mg/kg/dose) de meperidina por via IV. Naqueles que sempre apresentam a reação ao receber o medicamento, está indicado o uso da meperidina antes da infusão. Nos casos com reação intensa refratária à meperidina, indica-se a injeção intravenosa de dantrolene, em doses de 10 a 50 mg. Crianças receberão doses proporcionais.

Em pacientes nos quais a anfotericina B convencional foi administrada dissolvida em emulsão lipídica (Intralipid®), não tem sido necessário o emprego de pré-medicação com antitérmicos e anti-histamínicos. O antibiótico é dissolvido diretamente na emulsão, na dose habitual, aplicado em gotejamento por pelo menos uma hora.

Para o emprego intratecal (por via lombar, cisternal ou ventricular) da anfotericina B, recomenda-se iniciar com a dose, por vez, de 0,05 mg, passando a 0,1 mg, e aumentar progressivamente até atingir 0,5 mg. Aconselha-se diluir o antibiótico em pelo menos 2,5 ml de água destilada e, ao injetar a solução no canal raquiano ou no ventrículo, diluir mais a solução com o líquido cefalorraquidiano aspirado. Como já mencionado, a droga pode ser administrada por via intraventricular, através da instalação de um reservatório subcutâneo.

A frequência da administração do fármaco diretamente no sistema nervoso não deve ultrapassar de duas ou três vezes por semana e só é recomendada para casos de elevada gravidade ou não responsivos à terapêutica por via IV.

Para a administração intracavitária ou em outros locais (peritônio, bexiga, articulação), é recomendada a dose, a cada aplicação, de 5 a 15 mg. A duração do tratamento é variável, recomendando-se um mínimo de cinco dias. Nos casos de ceratomicoses, a lavagem da córnea com uma solução de anfotericina B na concentração de 1 a 1,5 mg/ml proporciona bons resultados. É recomendado que, nas primeiras 48 a 72 horas, a solução da anfotericina B seja aplicada topicamente de 1/1 hora, passando gradualmente a aplicações quatro vezes ao dia, mantida pelo menos por um mês. Para as infecções micóticas intraoculares, recomenda-se a administração da anfotericina B no humor vítreo na dose de 0,005 mg, podendo ser repetida 24 horas após, juntamente com vitrectomia parcial.

Para prevenir a infecção pulmonar ou invasiva por *Aspergillus* em pacientes neutropênicos submetidos à quimioterapia imunossupressora para doenças hematológicas malignas e em transplantados de medula, a anfotericina B pode ser administrada sob forma inalatória, em doses de 10 mg, dissolvidos em água destilada, duas vezes ao dia, enquanto durar a neutropenia. Em transplantados de pulmão, tem sido recomendada por um ano após o transplante.

A anfotericina B formulada em lipossomas e a apresentação em dispersão coloidal são, também, administradas por via IV, diluídas em soro glicosado e infundidas por um período de 60 a 90 minutos. A dose inicial é de 0,5 a 1 mg/kg/dia, progressivamente aumentada para a dose de 3 mg/kg/dia, para a forma lipossomal, e 5 mg/kg/dia, para a forma em dispersão coloidal. No entanto, cientistas europeus não observaram vantagem no uso da anfotericina B lipossomal em doses mais elevadas que 1 mg/kg/dia no tratamento da aspergilose invasiva. Ademais, o uso de doses elevadas aumenta o custo do tratamento.

O tempo de tratamento é variável com o agente agressor, a resposta individual, a gravidade e a localização da infecção. Em grande número de casos, o tratamento é realizado por seis a 12 semanas, sendo empregada a dose total, em adultos, de 1,5 a 2 g. Na paracoccidioidomicose ou na meningite criptocócica em pacientes com imunodeficiências, a recaída é frequente, obrigando a novos cursos de terapêutica. Nesses casos, para a avaliação das consequências renais da toxicidade, deve-se fazer a soma acumulativa das doses anteriormente administradas. Nas leishmanioses, a dose total recomendada situa-se entre 1,5 e 3,5 g.

Na terapêutica da paracoccidioidomicose nos casos sulfarresistentes e com resposta pobre à anfotericina B isolada, este antibiótico pode ser associado à rifampicina. É recomendada a dose de 600 mg/dia da rifampicina e 25 mg, três vezes por semana, da anfotericina B, durante três a seis meses.

A anfotericina B não é teratogênica. No entanto, atravessa a placenta e atinge concentração terapêutica nos tecidos fetais, podendo causar elevação transitória da creatinina no feto e no recém-nascido. Não se conhece a eliminação da droga pelo leite materno, mas, caso ocorra, não deve causar prejuízo ao lactente, devido à degradação que sofre no estômago. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, não há a necessidade de ajustes na dose, pois a anfotericina B é organodepositária.

Efeitos Adversos

A anfotericina B é um dos antibióticos que mais causam efeitos colaterais, os quais se manifestam com regularidade nos pacientes que a utilizam. A anfotericina B convencional é altamente irritante para o endotélio vascular, sendo a flebite um paraefeito frequente. Procura-se diminuir esse efeito irritante fazendo a droga escoar lentamente e praticando-se lavagens periódicas da veia com uma outra solução sem a droga, além de usar corticoides. Junto com a flebite, a maioria dos doentes queixa-se de mal-estar, cefaleia, calafrios e apresentam febre durante a infusão IV do antibiótico. Tais reações são menos frequentes com a administração prévia de aspirina ou outro antipirético e um anti-histamínico e com o uso prévio ou concomitante de hidrocortisona. Náuseas, vômitos, diarreia e erupções cutâneas podem ocorrer, embora sejam menos frequentes. Re-

centemente, Gigliotti e col. demonstraram que a febre e os calafrios provocados pelo uso da anfotericina B são decorrentes da produção de prostaglandina E2, mostrando-se o antibiótico um potente indutor da síntese desta prostaglandina pelas células mononucleares. Esses autores mostraram, ainda, que as substâncias inibidoras da síntese de prostaglandinas, como o ibuprofeno, são capazes de reduzir acentuadamente a ocorrência dessas reações se administradas previamente (30 minutos) à infusão do antibiótico. É possível que a febre, calafrios e tremores também sejam decorrentes da liberação do fator de necrose tumoral e de citocinas de monócitos lesados pela droga. As apresentações lipídicas da anfotericina B são menos irritantes para o endotélio e são logo absorvidas pelo sistema reticuloendotelial; desta maneira, é menor a ocorrência de flebites e manifestações gerais.

A toxicidade da anfotericina B manifesta-se para vários órgãos, notadamente o aparelho renal, as hemácias e o coração. Este fármaco lesa a membrana citoplasmática da célula miocárdica, podendo causar morte por parada cardíaca se injetado rapidamente por via IV. Com seu uso prolongado, podem ocorrer hipotensão arterial, arritmias e alterações eletrocardiográficas indicativas de miocardite tóxica. Anemia normocítica e normocrômica é frequente com o uso continuado do medicamento, e é devida, principalmente, à redução na produção de eritropoietina pelo rim; mas, pode ser decorrente de hemólise. Leucopenia e plaquetopenia são raras. Reações anafiláticas são muito incomuns. Alterações hepáticas, com elevação de transaminases séricas, foram descritas nas primeiras publicações sobre a droga, mas, atualmente, sabe-se serem muito raros os distúrbios hepáticos atribuídos à anfotericina B.

A hipopotassemia é um efeito adverso frequente, instalando-se em quase todos os pacientes em uso prolongado da anfotericina B. Embora não suficientemente esclarecido, o seu provável mecanismo deve-se à permeabilidade aumentada das células, que perdem o potássio intracelular para o sangue, ocorrendo sua excreção pela urina devido à diminuição da capacidade de concentração renal. Isto decorre do aumento da permeabilidade das membranas das células tubulares renais, causado pela ação tóxica direta da droga sobre as membranas celulares. Hipomagnesemia pode também sobrevir. Pacientes em uso de anfotericina B devem receber dieta rica em potássio e suplementação de potássio se os níveis forem progressivamente baixos.

A principal ação tóxica da anfotericina B está relacionada com o rim. A droga provoca intensa constrição vascular renal, responsável pela redução do fluxo sanguíneo, com consequente diminuição da filtração glomerular e alterações degenerativas e regenerativas dos túbulos proximal e distal, diminuição da capacidade de concentração renal e calcificação intratubular e intersticial. Há espessamento da membrana basal tubular, com obstrução luminal por detritos necróticos, e é observada vacuolização na túnica média das artérias e arteríolas. Os glomérulos são, em seguida, alterados, havendo espessamento e fragmentação da membrana basal, hipercelularidade, fibrose, hialinização e calcificação. Essas lesões aparecem mais nos limites córtico-medulares, sendo pouco frequentes abaixo da cápsula renal. A nefrocalcinose permanece por longos anos após a retirada da droga.

Em decorrência das lesões vasculares, tubulares e glomerulares, ocorre aumento da ureia e da creatinina plasmáticas, diminuição da depuração da creatinina, hipopotassemia, deficiência na excreção de ácidos e acidose tubular renal. Há proteinúria e cilindrúria, diminuição da densidade urinária e alcalinização da urina. Os efeitos tóxicos para o rim são somativos com as várias séries de tratamento, sendo, em geral, reversíveis quando se usa dose total somativa inferior a 7 g. Dose total superior a este limite pode levar à insuficiência renal irreversível. O uso de bicarbonato de sódio junto com o emprego da anfotericina B reduz a intensidade da nefrotoxicidade deste antibiótico.

A injeção da anfotericina B na raque por punção lombar pode causar cefaleia, dor radicular e perda temporária da função muscular dos membros inferiores, bexiga e reto.

Verifica-se, com isso, a necessidade do bom acompanhamento do paciente em uso da anfotericina B, realizando-se exames repetidos da concentração de ureia e creatinina sanguíneas, hemogramas, dosagens de eletrólitos, particularmente do potássio sanguíneo, ele-

trocardiogramas e exame de urina. Tão logo seja possível, deve-se suspender o medicamento, mas é recomendado que se utilize dose total mínima de tratamento de 1 g da droga.

O emprego da anfotericina B sob a forma lipossomal acompanha-se de efeitos colaterais menos intensos, sendo esta apresentação menos nefrotóxica do que a anfotericina B convencional. Também a administração da anfotericina B em emulsão lipídica é mais bem tolerada e parece reduzir a toxicidade renal.

Disponibilidade da Droga

Para uso IV, são disponíveis no Brasil as apresentações da anfotericina B na fórmula convencional (com deoxicolato), em lipossomas e em dispersão coloidal. Em outros países, é disponível uma apresentação oral da anfotericina B, sob a forma de suspensão, para o tratamento da candidíase oral. A droga também existe em creme vaginal associada com tetraciclinas.

A anfotericina B faz parte da RENAME na fórmula convencional, apresentada em frascos contendo 50 mg do pó amarelo para solução, e é disponível em hospitais governamentais. A forma convencional é comercializada na especialidade farmacêutica Anforicin B® (Cristalia), em frascos com 50 mg do pó para solução. A anfotericina B formulada em lipossomas é comercializada na especialidade farmacêutica AmBisome® (United Medical), apresentada em frascos com 50 mg. A anfotericina B em dispersão coloidal é comercializada na especialidade farmacêutica Amphocil® (Zodiac), apresentada em frascos com 50 mg e 100 mg, e a apresentação em complexo lipídico é comercializada sob a marca Abelcet® (Bago), apresentada em frascos com 100 mg.

Nistatina

A nistatina ou fungicidina é um antibiótico poliênico descoberto em 1950, extraído de culturas do *Streptomyces noursei*, pouco solúvel em água, e seu espectro de ação mostra elevada atividade contra leveduras. Na prática clínica, a nistatina só é utilizada para o tratamento da candidíase superficial, de pele e mucosas (inclusive esofágica, intestinal e vaginal), pois não é absorvida por via oral, e por via IM e IV é muito tóxica, causando hemólise e necrose e abscessos frios nos locais de injeção. Isso se deve à imediata ligação da nistatina aos esteróis das membranas das hemácias e células tissulares, levando à sua destruição. Sendo assim, só é empregada em uso tópico ou por via oral, para ter um efeito superficial nas mucosas bucal e digestiva. Uma apresentação da nistatina incorporada a lipossomas recentemente desenvolvida mostra-se menos tóxica para células de mamíferos, mantendo a atividade antifúngica da nistatina ao ser administrada por via IV. A nistatina lipossomal encontra-se em ensaios clínicos iniciais no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas causadas por *Candida* e *Aspergillus*.

A nistatina convencional é indicada e é altamente eficaz no tratamento da candidíase oral, administrada sob a forma de suspensão, em bochechos. É, também, indicada por via oral para o tratamento da candidíase esofagiana e intestinal. Na candidíase vaginal, é empregada sob a forma de óvulos ou cremes vaginais e na candidíase cutânea e periungueal, sob a forma de cremes, loções e pomadas. Não é recomendada na candidíase pulmonar, urinária ou de outras localizações sistêmicas, devido aos problemas tóxicos decorrentes de sua administração por via parenteral. Nessas eventualidades, a droga de escolha é a anfotericina B ou um azol antifúngico ou a caspofungina.

Na candidíase oral e esofagiana, a nistatina convencional é usada em adultos na dose de 500.000 U, sob a forma de suspensão, quatro vezes ao dia, sendo importante permanecer com o medicamento na boca e bochechar, por dois a cinco minutos, seguido de sua deglutição. Para a candidíase oral, a nistatina é, também, apresentada em pastilhas com 200.000 U, que devem ser chupadas quatro ou cinco vezes ao dia. Na candidíase intestinal, é administrada também em suspensão ou em drágeas, na dose de 500.000 U, quatro vezes ao dia. Na candidíase vaginal, são utilizados comprimidos ou cremes vaginais, uma ou duas vezes ao dia, e, nas formas cutâneas, empregam-se cremes, pomadas e loções, três vezes ao dia. A nistatina pode não ser eficaz na candidíase esofagiana; neste caso, é necessário o empre-

go de outras drogas (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, anfotericina B).

A nistatina praticamente não causa efeitos colaterais com o uso oral ou tópico, podendo, ocasionalmente, ocorrer quadros de dermatite atópica ou vômitos e diarreia. Muitos pacientes não toleram o sabor das repetidas doses da suspensão oral da droga.

A nistatina lipossomal (L-nistatina) vem sendo ensaiada em pacientes com candidíase disseminada e aspergilose, especialmente em pacientes imunocomprometidos e naqueles com micoses invasivas que não respondem à terapia com outros antifúngicos ou não toleram a terapêutica convencional. A L-nistatina tem sido administrada na dose de 4 a 8 mg/kg/dia, por via IV, com boa tolerância pelos pacientes.

A nistatina convencional faz parte da RENAME e está disponível comercialmente em apresentações genéricas (Nistatina[G]), em formulações de suspensão oral e creme vaginal, e na especialidade farmacêutica de referência Micostatin® (Bristol-Myers Squibb), apresentada em drágeas de 500.000 U, suspensão oral com 100.000 U/ml, pastilhas com 200.000 U e creme vaginal. Encontra-se, também, disponível em medicamentos similares associada a outros antimicrobianos.

Partricina e Mepartricina

A partricina é, também, um antibiótico poliênico, comunicado em 1970, ativo contra leveduras dos gêneros *Candida* e contra o protozoário *Trichomonas vaginalis*, além de agir sobre outros fungos. Seu derivado éster-metílico, conhecido como metil-partricina ou mepartricina, mostra potência antimicrobiana maior e menor toxicidade do que a substância original e é a usada na clínica. A mepartricina é insolúvel na água e não é absorvida por via oral. É utilizada somente sob forma tópica, em cremes e comprimidos vaginais, para o tratamento da candidíase e tricomoníase vaginal; em drágeas, para o tratamento da candidíase intestinal e, em creme, para uso tópico para as balanopostites por *Candida*. Em alguns países, existe uma formulação da mepartricina sob a forma de pró-droga, para uso por via oral no tratamento da candidíase vulvovaginal.

No Brasil, a mepartricina é, atualmente, apresentada somente em creme vaginal associada com tetraciclina Tricangine® (Ache), para o tratamento inespecífico de vaginites.

ANTIBIÓTICOS ANTIFÚNGICOS NÃO POLIÊNICOS: EQUINOCANDINAS E ANÁLOGOS

Equinocandinas são antibióticos lipopeptídicos obtidos originariamente de fungos da espécie *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus,* que agem inibindo a síntese da glucana da parede celular dos fungos. As drogas inibem especificamente a glucana-sintase, a enzima que forma o polímero da glucana. Sem a presença deste componente essencial da parede celular de fungos patogênicos e não patogênicos, ocorre a entrada de água pela parede defeituosa e consequente lise osmótica. As equinocandinas são conhecidas como as penicilinas dos fungos, por causarem a morte do microrganismo por lise osmótica. Estudos realizados a seguir mostraram que substâncias desta classe podem ser obtidas por via semissintética e que outros fungos podem produzir substâncias análogas às equinocandinas (mulundocandinas, papulacandinas, pneumocandinas), com estrutura química lipopeptídica e ação antifúngica por inibir a glucana. Estas substâncias são inseridas, na atualidade, na classe das equinocandinas.

As equinocandinas têm atividade antifúngica contra espécies de *Candida*, *Torulopsis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*, mas não têm ação contra *Cryptococcus*, *Fusarium,* nem agem sobre as formas tissulares do *P. brasiliensis*. As drogas atualmente disponíveis não são ativas contra o *Pneumocystis carinii*, mas compostos sintetizados mais recentemente vêm mostrando esta atividade. Vários antibióticos dessa classe foram descobertos ou sintetizados, mas somente três receberam aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*), dos EUA, para uso clínico: a caspofungina, a micafungina e a anidulafungina, das quais a primeira é disponível para uso clínico no Brasil.

Caspofungina

A caspofungina é uma equinocandina semissintética introduzida em 1994, solúvel em

água, utilizada na clínica, sobretudo para o tratamento de infecções por *Candida* e *Aspergillus*, inclusive com ação sobre as estirpes que se mostram resistentes a outros antifúngicos. Como outras equinocandinas, a caspofungina exerce ação fungicida por inibir a enzima glucana-sintase, desta maneira impedindo a formação da glucana e rompendo a integridade da parede celular dos fungos sensíveis.

A droga não é absorvida por via oral e é administrada por via IV, sob a forma de acetato. Liga-se em 80% a 96% às proteínas séricas e tem meia-vida circulante de 9 a 10 horas. É metabolizada no fígado, adrenais e baço e sua excreção se dá por via biliar, durante vários dias, sob a forma de metabólitos, ocorrendo mínima eliminação renal. A caspofungina não é dialisável e, em pacientes com insuficiência renal, não há necessidade de ajustes na administração. Entretanto, nos pacientes com insuficiência hepática grave, a dose diária deve ser reduzida em 50%. A caspofungina não atinge concentração no liquor, mas passa a barreira placentária. Não há informações sobre sua segurança na gestante, na nutriz e em crianças.

A tolerabilidade da caspofungina é boa e são mínimos os efeitos adversos, manifestados por cefaleia, febre, flebite, exantema cutâneo por liberação de histamina. A irritação no local da infusão IV, com sinais de flebite, pode ser observada em até 20% dos enfermos. Quadros de hemólise e hepatotoxicidade são observados com o emprego de doses elevadas e em pacientes com hepatopatias graves mantidos com a dose usual.

Substâncias indutoras do metabolismo hepático (efavirenz, fenitoína, carbamazepina, dexametasona) provocam pequena diminuição do nível sérico da caspofungina. Por isso, é recomendado o aumento da sua dose diária para 70 mg em adultos. Não há interações farmacocinéticas com a anfotericina B e os azóis antifúngicos. A droga não é recomendada em pacientes sob terapia com ciclosporina, devido à soma de hepatotoxicidade.

Esse antifúngico está particularmente indicado na terapia da aspergilose pulmonar e invasiva de seres humanos, devendo ser administrado por via IV, na dose inicial de 70 mg, e, em seguida, 50 mg, em dose única diária. Outras indicações são a candidíase sistêmica e a histoplasmose por fungos resistentes ou em pacientes com contraindicações para os antibióticos poliênicos ou aos derivados azólicos. Poucos trabalhos publicados relatam a eficácia da caspofungina em osteomielite, endocardite e meningite por *Candida*. O futuro desse antibiótico está direcionado para o sinergismo com a anfotericina B e com os azóis antifúngicos, considerando que têm mecanismos de ação diferentes, para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, sobretudo em pacientes imunocomprometidos. A dose em pessoas obesas é a mesma do adulto acima de 40 kg.

A caspofungina está disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Cancidas® (Merck Sharp Dohme), em frascos-ampolas com 70 mg e 50 mg. Uma vez reconstituída, pode ser adicionada à solução salina ou Ringer-lactato e administrada por via IV, lentamente, em infusão durante uma hora. A caspofungina é incompatível com soluções de glicose.

Micafungina

É uma equinocandina que apresenta propriedades antifúngicas, mecanismo de ação e farmacocinética similar às da caspofungina. Foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*), dos EUA, para o tratamento de infecções sistêmicas por *Candida albicans* e espécies de *Candida*, principalmente em pacientes imunocomprometidos (transplantados hematológicos). Apresenta MIC menor do que a da caspofungina e com ação para todas as espécies de *Candida* e para a maioria das cepas de *Aspergillus*. É administrada em dose única por via IV, em infusão, por uma hora, na dose de 1 mg/kg/dia (50 mg, em adultos) para infecções por *C. albicans* e na dose de de 2 mg/kg/dia (100 mg, em adultos) para as causadas por *Candida* não *albicans*. É muito bem tolerada. Não necessita ajuste de dose na insuficiência renal. Reações tóxicas são raras, e as mais comuns são: diarreia, náuseas, vômitos, cefaleia, hipocalemia e trombocitopenia. Pode ocorrer também exantema cutâneo, prurido e eritema facial (vasodilatação). A ocorrência de flebite é menor do que com a caspofungina. Não deve ser utilizada em pessoas com hipersensibilidade à micafungina ou a qualquer dos seus componentes.

Como foram observadas lesões e neoplasia hepáticos em ratos que receberam micafungina por período longo, o paciente deve ser acompanhado clinicamente e com provas de função hepática periódicas, para a identificação precoce de alterações orgânicas, que podem resultar em possível suspensão da droga. Não se recomenda o uso da micafungina nos pacientes com hepatopatia prévia (fibrose hepática avançada, cirrose, hepatite viral, deficiência enzimática congênita) ou naqueles em terapia com drogas hepatotóxicas ou genotóxicas. Na gravidez, o uso desse antifúngico só é indicado se absolutamente necessário. No paciente em uso de sirolumus, nifedipina ou itraconazol, ao introduzir a micafungina, deve-se monitorar os efeitos tóxicos das drogas citadas anteriormente, e, se necessário, reduzir suas doses ou substituí-las. Há necessidade de cuidados especiais nos pacientes previamente com hemólise, anemia hemolítica ou insuficiência renal. A micafungina apresenta sinergismo com derivados azólicos, como o voriconazol, e com a anfotericina B.

As principais indicações clínicas da micafungina são: candidemia (candidíase disseminada aguda, peritonite por *Candida*, abscesso por *Candida*); candidíase esofágica; profilaxia da infecção por *Candida* principalmente em pacientes hemotransplantados (foi a primeira equinocandina aprovada para profilaxia). Não está bem estudado e comprovado a ação da micafungina nos pacientes com: endocardite, osteomielite e meningite por *Candida*. Na aspergilose invasiva refratária à terapêutica convencional, há evidência clínica de controle da infecção com o uso da micafungina. Queiroz-Telles e col. empregaram a micafungina em pacientes pediátricos, inclusive prematuros, com candidíase sistêmica, obtendo bons resultados, similares à anfotericina B lipossomal, não havendo efeitos adversos e com melhor tolerabilidade.

Anidulafungina

É uma equinocandina que apresenta propriedades antifúngicas, mecanismo de ação e farmacocinética similar às da caspofungina. Foi desenvolvida pela Eli Lilly e Company e é derivada de um antibiótico produzido pelo *Aspergillus nidulans* (equinocandina B que tem a cadeia lateral substituída por outra de origem sintética. Esta modificação estrutural trouxe um aumento na atividade antifúngica). Tem atividade contra *Candida spp* e *Aspergillus spp*, inclusive naqueles fungos com resistência ao fluconazol e ao itraconazol. Tem ação fungicida para *Candida*, mas é fungistática para *Aspergillus*.

A anidulafungina não é absorvida por via oral, devendo ser administrada por via IV. Sofre metabolização por proteases e peptidases humanas e, dessa maneira, não acumula nos pacientes com insuficiência hepática ou renal. Sua meia-vida é longa, permitindo a administração em dose única diária. A tolerabilidade deste novo antifúngico é boa, referindo-se como principais efeitos adversos diarreia, náuseas e vômitos. A administração rápida pode causar congestão facial, náusea e dispneia.

A anidulafungina é indicada para o tratamento da candidíase esofágica e peritonial e da candidíase sistêmica em pacientes não neutropênicos. É administrada na dose de 100 mg no primeiro dia e 50 mg nos dias subsequentes, em dose única diária. A droga encontra-se em análise pela ANVISA para sua aprovação no Brasil.

Resumindo, as equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) têm as seguintes características: disponibilidade para uso venoso; atividade fungicida para *Candida*; meia-vida prolongada, proporcionando uma dose diária; metabolização independente do citocromo P450; interação medicamentosa com menor frequência; nefrotoxicidade ausente; hepatotoxicidade baixa; custo elevado.

OUTROS ANTIBIÓTICOS ANTIFÚNGICOS NÃO POLIÊNICOS

Vários outros antibióticos com ação antifúngica encontram-se em desenvolvimento, mas somente a griseofulvina encontra-se disponível para uso clínico.

Griseofulvina

A griseofulvina é um antibiótico antifúngico não poliênico específico para o tratamento das dermatofitoses causadas por *Trichophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*. A droga tem a propriedade de se depositar nas células queratinizadas da pele, cabelo e unhas, exer-

cendo sua atividade fungistática sobre os dermatófitos que parasitam estas estruturas. Não tem qualquer ação contra os agentes da histoplasmose, cromomicose e de outras micoses profundas, exceto o *Sporotrichum schenkii*, agente da esporotricose. No particular desta micose, o tratamento de eleição é feito com os iodetos e o itraconazol.

A griseofulvina exerce efeito fungistático, em particular contra os dermatófitos. Sua ação contra os fungos quitinosos tem sido atribuída à inibição da síntese do material da parede celular das hifas. Entretanto, a droga também inibe a síntese de ácidos nucleicos e impede a replicação do cromossomo. A griseofulvina só age em fungos em processo reprodutivo e tem sido observado que interfere, desorganizando, no sistema de microtúbulos do fuso mitótico. O fármaco também lesa o sistema de microtúbulos de transporte do citoplasma para a periferia da célula, com isto impedindo a transferência de material constituinte da formação das hifas em crescimento.

Além de sua ação antimicótica, a griseofulvina exerce uma ação anti-inflamatória e age sobre a musculatura lisa das artérias coronarianas, provocando seu relaxamento, aumento do fluxo sanguíneo coronariano e acentuada melhora em pacientes com episódios de angina *pectoris*, conforme relatos de DePasquale e col. e Rubin e col.

É administrada por via oral, sendo absorvida e depositando-se nos tecidos queratinizados. Seu coeficiente de absorção depende do grau de sua trituração e do teor de gordura na dieta. Bem pulverizado e administrado junto com alimentos com gorduras, este antifúngico é bem absorvido. A griseofulvina é apresentada no Brasil, em comprimidos com microcristais. Tal apresentação permite sua administração em uma tomada diária, de preferência junto a alimentos. Distribui-se por vários tecidos e órgãos, concentrando-se no fígado e sendo eliminada pela urina e fezes. Embora não se reconheça atividade teratogênica, é recomendado que a griseofulvina não seja dada a gestantes.

A griseofulvina interfere com a ação de anticoagulantes orais, diminuindo sua eficácia. Esse efeito resulta da indução de enzimas microssomais pelo antibiótico, aumentando o metabolismo dos anticoagulantes. Provavelmente, esta é, também, a razão para a reação do tipo causada pelo dissulfiram (Antabuse®), com taquicardia, congestão, mal-estar, observada em pacientes que tomam a griseofulvina e ingerem bebidas alcoólicas. Esse antifúngico interfere com a ação dos anticoncepcionais orais, diminuindo sua ação e trazendo o risco da gravidez indesejada. O fenobarbital interfere, diminuindo, na concentração da griseofulvina.

A indicação da griseofulvina está no tratamento das tinhas causadas pelo *Trichophyton, Epidermophyton* e *Microsporum*. Alcança altas concentrações no cabelo, o que explica sua excelente atividade nas tinhas do couro cabeludo. Seu efeito nas onicomicoses é menos brilhante. Em geral, as infecções nesses apêndices são muito abreviadas se, paralelamente ao uso do antibiótico, procede-se ao corte dos cabelos e retirada das unhas infectadas. É utilizada na dose de 20 a 30 mg/kg/dia, empregando-se, em geral, 1 g/dia para adultos. Ao se utilizar a forma microcristalizada ou ultrafina, recomenda-se a metade da dose referida. O tempo de duração da terapêutica varia com a localização e extensão da infecção, recomendando-se o uso do antibiótico, no mínimo, por quatro a seis semanas.

Os efeitos colaterais mais comuns com o uso da griseofulvina são cefaleia, náuseas e vômitos. Manifestações alérgicas e fotodermatite são referidas com alguma frequência. Ocasionalmente, essa substância pode causar insônia, confusão mental e dificuldade para a realização de tarefas rotineiras. Devido à sua elevada concentração hepática, existe a possibilidade de manifestações tóxicas para esse órgão, recomendando-se exames para observar a função da célula hepática. A droga foi incriminada como inibidora da espermatogênese e como desencadeadora de porfiria. A griseofulvina é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática.

A griseofulvina é comercializada na especialidade farmacêutica de referência Sporostatin® (Schering Plough) e no medicamento similar Fulcin® (Astra/Zeneca), formulada em comprimidos com 500 mg.

AZÓIS ANTIFÚNGICOS

Denomina-se azol um composto químico heterocíclico aromático com cinco átomos, no qual átomos de carbono são substituídos por átomos de nitrogênio. Estas substâncias podem conter outros átomos além de nitrogênio, como, por exemplo, os tiazóis, que contêm enxofre, ou os oxazóis, que contêm oxigênio. De acordo com o número de átomos de nitrogênio, podem ser diazóis, triazóis e tetrazóis. Os imidazóis são quimicamente 1,3 diazóis (Fig. 30.1).

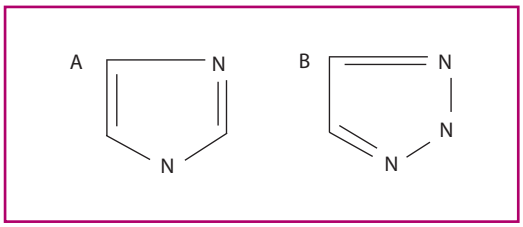

Fig. 30.1 **A)** Núcleo dos imidazóis; **B)** Núcleo dos triazóis.

O interesse pelos azóis como substâncias antifúngicas teve início em 1944, quando Wooley descobriu que o benzimidazol apresentava propriedades antimicóticas. Pesquisas subsequentes conduziram à obtenção de vários derivados imidazólicos com ação antifúngica, destacando-se o clotrimazol, o miconazol, o econazol, o tioconazol e outros, que, apesar da boa atividade antimicótica *in vitro*, ficaram limitados à terapêutica das micoses superficiais, não sendo de valor para as micoses profundas. Isto foi devido à sua pequena absorção por via oral e à elevada lipofilia e intensa metabolização que sofrem no organismo humano, o que resulta em baixos níveis sanguíneos e tissulares. O cetoconazol, também um derivado imidazólico, representou um avanço na terapêutica das micoses sistêmicas, por apresentar atividade antimicótica ampla, ser absorvido por via oral, ser menos lipofílico e capaz de manter níveis sanguíneos mais elevados. Entretanto, o cetoconazol é, também, metabolizado no fígado e sua ação inibitória sobre a enzima citocromo P450, envolvida na síntese de esteróis, é pouco específica, agindo não só sobre as células fúngicas, mas, também, inibindo a síntese de estrogênios e testosterona no homem. Além disso, não pode ser administrado por via parenteral devido à sua pequena solubilidade na água.

A descoberta de derivados triazólicos antifúngicos constituiu-se em notável progresso na terapêutica antimicrobiana, visto que os novos agentes antifúngicos apresentam amplo espectro de ação, absorção por via oral e parenteral, manutenção de níveis séricos e tissulares elevados e constantes, além de maior especificidade sobre os fungos patogênicos. Dentre as substâncias triazólicas já em uso clínico situam-se o fluconazol, o itraconazol e o voriconazol.

Os azóis antifúngicos exercem alguma ação contra bactérias gram-positivas, mas não são utilizados com esta finalidade.

Os azóis antifúngicos exercem ação fungicida por alterarem a permeabilidade da membrana citoplasmática dos fungos sensíveis, que passam a perder cátions, proteínas e outros elementos vitais, ocorrendo, por fim, o rompimento da membrana. Essa ação decorre de sua inibição seletiva a enzima 14-α-lanosterol demetilase, responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol, dessa maneira inibindo a síntese de ergosterol da membrana fúngica. Essa enzima pertence ao sistema citocromo p450 (CYP51), que atua na síntese e degradação dos ácidos graxos e esteróides endógenos nas células animais, vegetais e seres unicelulares, e é codificada pelo gen ERG11. Ao contrário das células de mamíferos, que têm o colesterol como principal esterol da membrana, nos fungos o ergosterol é o elemento principal e a inibição de sua formação a partir do precursor, o lanosterol, resulta em alterações na construção e funcionamento da membrana celular micótica. A ação dos azóis sobre a membrana é variável de acordo com o fungo e a dose do medicamento.

Além desse mecanismo de ação, os derivados azólicos alteram a síntese de triglicerídeos e fosfolipídeos e, em alta concentração, provocam a morte celular por causarem acúmulo de água oxigenada ao bloquearem enzimas peroxidativas.

Resistência ao azóis antifúngicos vem sendo descrita com maior frequência e resulta de três mecanismos principais: efluxo, mediado por bombas de efluxo que em geral causam resistência cruzada entre os vários azóis; mu-

tação do gene ERG11, causando a produção da enzima lanosterol demetilase modificada com diminuição da afinidade pelos azóis; superprodução do gene ERG11 ou superexpressão desse gene provocando a diminuição da sensibilidade do fungo aos azóis.

IMIDAZÓIS ANTIFÚNGICOS

Cetoconazol

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

O cetoconazol é um imidazol com amplo espectro de ação contra fungos, introduzido para uso clínico em 1978, mostrando-se ativo contra os dermatófitos (*Tricophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), *Malassezia furfur*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pseudallescheria boydii* e *Paracoccidioides brasiliensis*. Tem ação leishmanicida, *in vitro*, porém sua ação terapêutica na leishmaniose tegumentar americana é lenta e inconstante. A droga não tem ação contra *Candida* não *albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhizopus*, *Nocardia brasiliensis*, *Acremonium*, *Actinomadura,* nem sobre algas do gênero *Prototheca.* É solúvel em ácidos e absorvível por via oral. Não é administrado por via parenteral, por ser pouco solúvel em água.

Conforme referido ao início do tópico sobre os azóis antifúngicos, o cetoconazol exerce ação fungicida por alterar a permeabilidade da membrana citoplasmática dos fungos sensíveis, que passam a perder cátions, proteínas e outros elementos vitais, ocorrendo, por fim, o rompimento da membrana.

O cetoconazol é rapidamente absorvido por via oral, variando a absorção com o estado da acidez gástrica, sendo maior em pH igual ou inferior a 2. Dessa maneira, sua absorção é menor em indivíduos idosos, em pessoas submetidas à gastrectomia e em pacientes com AIDS, que têm deficiente secreção ácida gástrica. Nesses casos, recomenda-se a administração do cetoconazol junto com suco de limão ou de laranja. Além disso, a absorção por via oral é prejudicada pela ingestão de alimentos ricos em carboidratos e aumenta com a alimentação rica em gorduras. Atinge níveis séricos máximos em duas a quatro horas e mantém concentrações ativas no sangue por mais de 11 horas.

A droga apresenta alta ligação proteica, de cerca de 99%. Distribui-se de modo adequado pelos líquidos e tecidos orgânicos, mas não atinge concentrações terapêuticas no líquido cefalorraquidiano, mesmo com o uso de doses elevadas em pacientes com inflamação das meninges. Por tal motivo, é desprovida de valor no tratamento de meningites por fungos. Também não chega a concentrações ativas na saliva e nem na urina. É metabolizada no fígado, eliminando-se sob a forma de metabólitos inativos na urina, bile e fezes. Em pacientes com insuficiência renal, não há a necessidade de ajustes na dose (Tabela 30.1).

Indicações Clínicas e Doses

O cetoconazol apresenta elevada eficácia em administração por via oral no tratamento da candidíase oral, esofagiana, cutânea e vulvovaginal, nas dermatofitoses e pitiríase versicolor, na histoplasmose, na esporotricose e na paracoccidioidomicose. Não é eficaz na candidíase vesical, pois não atinge concentrações úteis na urina. A droga falha na terapêutica da meningite criptocócica e em micetomas e obtém resultados variáveis na aspergilose, cromomicose e coccidioidomicose. Sua eficácia na candidíase sistêmica no paciente imunocomprometido é irregular, mas a droga mostra-se útil na terapêutica da candidíase ocular e osteoarticular, em pacientes viciados em drogas injetáveis, e na candidíase esofagiana, em pacientes com AIDS. A atividade terapêutica do cetoconazol na paracoccidioidomicose tem sido comparada com a da anfotericina B, com a vantagem do uso oral e melhor tolerância, mostrando-se eficaz mesmo nos casos resistentes às sulfas.

Por via oral, o cetoconazol é administrado em dose única diária e a dose máxima recomendada é de 400 mg/dia. Doses maiores são marcadamente mais tóxicas e não demonstraram maior eficácia. Na candidíase vaginal, é recomendado na dose de 400 mg ao dia, durante cinco dias. Na candidíase esofágica e oral, em pacientes com AIDS, é usado na dose de 200 a 400 mg ao dia, por um período mínimo de 10 dias. Nas dermatofitoses e na

esporotricose, a dose de 200 mg/dia deve ser mantida por duas a oito semanas, nos casos de envolvimento da pele e pelos. Na pitiríase versicolor, é recomendado na dose de 200 mg por dia, durante 10 dias, repetindo-se o tratamento posteriormente, se necessário. Já nas onicomicoses e na candidíase cutânea crônica, o tratamento deve ser mantido por seis a oito meses e por 12 meses, respectivamente.

Na histoplasmose, cromomicose, aspergilose e paracoccidioidomicose, o cetoconazol é recomendado na dose de 400 mg/dia, durante 30 dias, e, em seguida, 200 mg/dia, por um prazo variável de dois a 18 meses. Na paracoccidioidomicose, apesar da rápida melhora clínica observada na maioria dos pacientes, o tempo de tratamento deve ser prolongado, a fim de se prevenir a recaída das lesões. Em pacientes com leishmaniose tegumentar, o cetoconazol pode ser utilizado, em adultos, na dose de 400 mg/dia (5 a 10 mg/kg/dia), em uma única dose diária por via oral, durante um período mínimo de 60 dias. Nessa indicação, seu uso só é justificado em casos de falência das demais alternativas terapêuticas (glucantime, anfotericina B, pentamidina), uma vez que provoca resposta lenta e eficácia irregular e tem custo elevado.

Em todas as suas indicações, o cetoconazol deve ser administrado sempre junto a uma das principais refeições e com sucos cítricos, pois sua absorção é facilitada em meio ácido.

Efeitos Adversos e Interações

O cetoconazol é, habitualmente, bem tolerado. Em alguns pacientes, pode provocar náuseas, vômitos, desconforto abdominal, tonteiras, cefaleia, alopecia, diminuição da libido, erupção maculopapular e diarreia. Eventualmente, é causa de prurido intenso e generalizado. Em tratamentos prolongados ou com doses mais elevadas, foram registradas alterações hepáticas caracterizadas por elevação de transaminases, diminuição da atividade de protrombina e aumento da fosfatase alcalina e das bilirrubinas no sangue. Nos pacientes que apresentam sinais de lesão hepática com o uso de doses de 400 mg ao dia, a droga deve ser suspensa, podendo ser reintroduzida na dose de 200 mg ao dia, após a normalização das provas de função hepática.

Devido à sua ação inibitória sobre as enzimas da citocromo P450 do homem, necessárias à síntese dos hormônios esteroides das glândulas suprarrenais e das gônadas, o cetoconazol reduz a resposta androgênica adrenal e inibe a síntese de testosterona no homem, podendo causar ginecomastia. Este efeito inibidor na síntese de esteróis sexuais pode ser proveitoso em pacientes com carcinoma de próstata, hirsutismo e doença de Cushing.

Estudos realizados em ratas prenhes mostraram uma ação teratogênica do cetoconazol, observando-se sindactilida e oligodactilia nas crias. Não há registro de lesões semelhantes em seres humanos, mas, com os conhecimentos atuais, recomenda-se não utilizar a droga em gestantes. Seu uso em nutrizes acompanha-se da excreção para o leite; por esse motivo, aconselha-se que a mulher sob tratamento com o cetoconazol não amamente.

As drogas alcalinas (antiácidos orais) e os bloqueadores de receptores H_2 (cimetidina e similares) diminuem a absorção do cetoconazol por aumentarem o pH do meio digestivo. Sendo assim, não devem ser ministrados concomitantemente com o quimioterápico. A rifampicina interage com o cetoconazol, reduzindo em cerca de 50% sua concentração sérica e tissular. Além disso, o uso concomitante das duas drogas aumenta o risco de hepatotoxicidade. Também a isoniazida e a fenitoína reduzem a concentração orgânica deste azol. O cetoconazol aumenta o efeito anticoagulante dos cumarínicos e a concentração da ciclosporina, elevando o seu risco de nefrotoxicidade. Também eleva a concentração plasmática da fenitoína, da digoxina e do astemizol. Pacientes em uso de cetoconazol não devem ser medicados com a terfenadina, pois pode ocorrer prolongamento do intervalo Q-T, arritmias, parada cardíaca e morte. Esses efeitos decorrem de alteração do metabolismo da terfenadina, causada pelo cetoconazol, com consequente aumento do nível do anti-histamínico e de sua ação, prolongando o intervalo Q-T (Tabela 30.2).

O cetoconazol aumenta a concentração plasmática e a meia-vida sérica do ritonavir e do saquinavir em cerca de 30%, sendo também capaz de aumentar em quase 200% a concentração liquórica do ritonavir e do saquinavir, provavelmente por inibir o transporte destas

drogas do liquor para o plasma. O cetoconazol não deve ser usado em pacientes com AIDS em terapia com efavirenz, devido ao aumento da toxicidade das duas drogas.

Disponibilidade da Droga

O cetoconazol faz parte da RENAME e está disponível na rede pública de saúde em comprimidos com 200 mg. É comercializado em apresentação genérica (Cetoconazol[G]) e na especialidade farmacêutica de referência Nizoral® (Janssen Cilag) em formulações de comprimidos com 200 mg, xampu e creme dermatológico. Encontra-se também disponível em vários medicamentos similares em comprimidos de ação sistêmica e em apresentações tópicas.

Miconazol

O miconazol foi introduzido na terapêutica em 1969 e tem amplo espectro de ação antifúngica, mostrando-se ativo contra os dermatófitos (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), *Candida albicans*, *Malassezia furfur*, *Coccidioides*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* e *Paracoccidioides brasiliensis*. Seu mecanismo de ação é semelhante ao do cetoconazol. É apresentado sob a forma de nitrato.

O miconazol é absorvido por via oral de modo irregular, provocando níveis séricos somente comparáveis a 25% dos obtidos com dose similar administrada por via intravenosa. É rapidamente metabolizado no fígado a produtos inativos; por isso, sua meia-vida é curta, devendo ser dado de modo frequente. Não atravessa a barreira hemoliquórica. Já foi utilizado por via intravenosa, na terapêutica de coccidioidomicose, candidíase sistêmica, criptococose e paracoccidioidomicose; e, por via oral, nas dermatofitoses e paracoccidioidomicose. Sua ação terapêutica geralmente só é observável em tratamentos prolongados, sendo controversa sua aplicabilidade prática para uso sistêmico, devido às suas características farmacológicas e tóxicas pouco favoráveis.

A droga provoca fenômenos de toxicidade com certa frequência, constatando-se queixas habituais de diarreia ao ser administrada por via oral, possivelmente devido a uma ação irritante local da substância. Por via IV, provoca flebites, febre, calafrios, anemia, leucopenia, trombocitopenia e arritmias cardíacas, referindo-se, também, elevação de transaminases e colesterol séricos e hiponatremia.

Por todos esses motivos, o miconazol é usado, habitualmente, somente em aplicação tópica em pele e mucosas. Em alguns países, é encontrado sob a forma de cápsulas para uso oral, no tratamento de candidíase intestinal, e sob a forma injetável, para uso IV, na terapêutica de infecções fúngicas sistêmicas, particularmente as causadas pela *Pseudallescheria boydii*. Em nosso país, não existem tais apresentações.

O miconazol é empregado sob a forma de cremes, loções e pós para uso tópico no tratamento da candidíase vaginal e cutânea, das tinhas de pés, barba, corpo, unhas e crural, do eritrasma e da pitiríase versicolor. Na candidíase vaginal é aplicado sob a forma de creme vaginal, diariamente, por cinco a sete dias. Nas tinhas dos pés, mãos, corpo, barba e crural, bem como na candidíase cutânea e na pitiríase versicolor é aplicado sob a forma de cremes e soluções duas a três vezes ao dia, durante sete a 10 dias. O pó de uso tópico deve ser colocado nos pés em pacientes com micose interdigital que necessitam usar meias e sapatos. O gel oral é utilizado principalmente em pacientes com AIDS que apresentam candidíase bucal, em aplicações duas ou três vezes ao dia, durante sete a 10 dias.

O nitrato de miconazol consta da RENAME e está disponível na rede pública de atenção à saúde em apresentações de uso tópico. É comercializado em apresentação genérica (Miconazol[G], Nitrato de Miconazol[G]), na forma de creme e loção dermatológicos, creme vaginal e pó para uso tópico, e nas especialidades farmacêuticas de referência Daktarin® (Janssen Cilag), em forma de loção cremosa tópica e gel oral, Gino-Daktarin® (Janssen Cilag), em forma de creme vaginal, e Vodol® (União Química) em creme dermatológico e pó de uso tópico. É também disponível em medicamentos similares em várias formas farmacêuticas.

Clotrimazol

O clotrimazol foi comunicado em 1969, mostrando-se ativo contra os dermatófitos,

Candida albicans, *Malassezia furfur* e outros fungos. Só tem utilidade para o tratamento tópico de micoses superficiais, pois é inadequado para uso sistêmico. Após sua absorção oral, formam-se enzimas hepáticas que o inativam rapidamente, diminuindo sua concentração sérica e, consequentemente, sua eficácia terapêutica. Além disso, a droga por via oral causa efeitos colaterais frequentes, manifestados por náuseas, vômitos, diarreia e, por vezes, alucinações, delírios e desorientação. Em uso tópico, o clotrimazol é bem tolerado, não causando irritação local. Seu mecanismo de ação antimicótico é semelhante ao do cetoconazol.

O clotrimazol é apresentado em cremes e comprimidos vaginais para o tratamento da candidíase genital feminina e em cremes e soluções para o tratamento de dermatomicoses causadas por dermatófitos (*Tricophyton, Epidermophyton, Microsporum*), candidíase cutânea e pitiríase versicolor. Na candidíase vaginal, é aplicado sob a forma de creme vaginal, diariamente, por cinco a sete dias. Nas tinhas dos pés, mãos, corpo, barba e crural, bem como na candidíase cutânea e na pitiríase versicolor, é aplicado sob a forma de cremes, soluções e *spray*, duas a três vezes ao dia, durante sete a 10 dias. É comercializado em apresentação genérica (Clotrimazol[G]), em forma de creme vaginal e creme dermatológico, e nas especialidades farmacêuticas de referência Canesten® (Bayer), em forma de creme dermatológico, solução tópica em *spray* e pó, e Gino-Canesten® (Bayer) em comprimido e creme vaginal. É também disponível em vários medicamentos similares.

Econazol, Isoconazol, Sertaconazol, Tioconazol e Oxiconazol

Esses imidazóis mostram-se ativos contra dermatófitos, leveduras e outros fungos, mas sua aplicação prática é limitada às micoses superficiais. São utilizados sob a forma de cremes e loções cremosas no tratamento tópico de dermatofitoses (tinhas), candidíase cutânea, vaginal e intertriginosa e pitiríase versicolor, segundo esquemas referidos para o clotrimazol e miconazol. São disponíveis comercialmente no Brasil nas especialidades farmacêuticas:

Econazol = Micostyl® (Stiefel), Limpele® (Dovalle), em creme e loção dermatológicos.

Isoconazol = Isoconazol nitrato[G] genérico, em creme dermatológico; Icaden® (Schering), em creme, *spray* e loção dermatológicos; Gino-Icaden® (Schering), em óvulos e creme vaginal e em medicamentos similares.

Sertaconazol = Zalain® (Searle), em creme e pó dermatológicos, solução para uso tópico em *spray* e xampu; Gino-Zalain® (Searle), em creme vaginal.

Tioconazol = Tioconazol® genérico, em creme, pó e loção dermatológicos; Tralen® (Pfizer), em creme, pó e loção dermatológicos; Gino-Tralen® (Pfizer), em óvulos e creme vaginal; e medicamentos similares com o tioconazol isolado ou associado com tinidazol.

Oxiconazol = Oxiconazol nitrato[G] genérico em creme e loção dermatológicos; Oceral® (Roche) em creme e loção dermatológicos; e medicamentos similares.

TRIAZÓIS ANTIFÚNGICOS

O fluconazol e o itraconazol são os triazóis antifúngicos que, inicialmente, apresentaram espectro de ação contra fungos filamentosos e leveduras e farmacocinética e farmacodinâmica favoráveis no homem, possibilitando exercerem atividade antifúngica sistêmica, com mínimos efeitos adversos. Entretanto, sua atividade contra *Aspergillus* e outros fungos oportunistas é deficiente, o que estimulou a descoberta de novos derivados com espectro de ação mais amplo. Em vista disso, o fluconazol e o itraconazol são chamados triazóis antifúngicos da primeira geração e os triazóis desenvolvidos a seguir, com maior atividade antifúngica, denominados os triazóis da segunda geração, e compreendem o voriconazol, o posaconazol e o ravucanzol.

Fluconazol

Caracteres Gerais. Espectro de Ação. Farmacocinética

O fluconazol é uma substância antimicótica, introduzida em 1982 para uso clínico, apresentando dois núcleos triazólicos na molécula, por isso denominado um agente antifúngico bis-triazólico, e contendo dois átomos de flúor. Apresenta amplo espectro de ação

contra os fungos patogênicos, mostrando-se ativo *in vitro* e *in vivo* contra *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e outras espécies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus*, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Malassezia furfur*. O mecanismo de ação do fluconazol é semelhante ao de outros azóis, inibindo a enzima citocromo P450 dos fungos, responsável pela síntese do ergosterol da membrana citoplasmática destes parasitas. Como consequência, ocorre a perda da permeabilidade seletiva da membrana, que fica defeituosa e rompe-se, bem como são alteradas enzimas ligadas às membranas. Diferentemente do cetoconazol, a ação molecular do fluconazol é bastante específica contra a citocromo P450 dos fungos, exercendo ação mínima sobre a enzima correspondente das células humanas e de outros mamíferos. Dessa maneira, tem menor toxicidade e menor influência sobre a síntese de testosterona, estradiol e outros esteroides do homem.

O fluconazol é uma substância facilmente solúvel na água, o que permite sua administração por via oral e parenteral. É absorvido rápida e quase completamente por via oral, e sua biodisponibilidade é praticamente igual à da administração por via IV, próxima de 100%. Os alimentos não interferem em sua absorção, mas a cimetidina a reduz em cerca de 20%, o que não tem maior significado clínico. Os antiácidos contendo hidróxido de alumínio e magnésio não interferem na absorção do fluconazol. Esse antifúngico atinge elevada concentração no fígado, intestino, baço, rins, cérebro, pele, olhos, vagina, secreção brônquica e saliva. Atravessa a barreira hematoencefálica, provocando níveis no liquor correspondentes a cerca de 50% da concentração sanguínea em indivíduos sãos e de 70% a 90% em pacientes com meningite. A ampla distribuição do fluconazol está relacionada com sua baixa ligação às proteínas séricas, de somente 12%. Sua meia-vida sanguínea é prolongada, de 24 horas, o mesmo ocorrendo no líquido cefalorraquidiano. O fluconazol é muito pouco metabolizado, eliminando-se por via renal, predominantemente como droga inalterada, o que exige o ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal (Tabela 30.1).

Indicações Clínicas e Doses

O fluconazol é eficaz, em dose única diária, no tratamento de dermatomicoses (candidíase, tinhas, pitiríase versicolor), da candidíase oral, esofagiana, vulvovaginal e sistêmica, da endocardite por *Candida parapsilosis*, da histoplasmose, da paracoccidioidomicose e das infecções por *Coccidioides immitis* e *Cryptococcus neoformans*, inclusive nas meningites causadas por estes fungos.

Devido à sua elevada concentração no líquido cefalorraquidiano, o fluconazol tem sido recomendado para o tratamento inicial dos casos de moderada gravidade de meningite criptocócica ou quando a anfotericina B não pode ser utilizada. É administrado na dose única diária de 400 mg, em adultos (6 a 12 mg/kg/dia, em crianças), por via oral ou IV, durante 30 dias. Se, ao final desse prazo, a cultura do liquor for negativa para o fungo, o fluconazol será mantido na dose diária de 400 mg até a recuperação clínica do enfermo, em geral completando seis a 10 semanas de tratamento. Nos pacientes com AIDS, a seguir, é instituída a dose de 200 mg/dia em tratamento de manutenção supressiva. Nos casos em que a cultura permanece positiva ou se ocorrer a piora clínica do doente neste período, a terapêutica deve ser reconsiderada, passando-se ao uso da anfotericina B. Os dados disponíveis na literatura médica indicam que doses mais elevadas do fluconazol, de até 800 mg/dia, não proporcionam melhor resposta terapêutica do que a obtida com o emprego da dose usual de 400 mg/dia. Quando se associa a flucitosina com o fluconazol para a terapêutica da criptococose meníngea, a dose recomendada em adultos é de 400 mg de fluconazol e 150 mg/kg/dia de flucitosina.

Em doentes com maior gravidade (coma, alterações mentais, sensoriais e motoras), é mais indicado iniciar a terapêutica da meningite criptocócica com a anfotericina B isoladamente ou associada com a flucitosina. Também em pacientes com AIDS com depressão imunitária grave é mais recomendável que a terapêutica primária da meningite criptocócica seja realizada com a anfotericina B, associada ou não com a flucitosina (lembrando-se que a flucitosina é contraindicada

em pacientes em uso da zidovudina devido à somação dos efeitos hematotóxicos). A anfotericina B deverá ser mantida pelo menos durante duas semanas ou até que as culturas do liquor sejam negativas para o fungo, quando então se poderá passar para a terapêutica com 400 mg do fluconazol, completando 10 semanas, e a seguir, em pacientes com AIDS, a terapia supressiva.

O fluconazol constitui medicamento de eleição para a prevenção da recaída da meningite criptocócica em pacientes com AIDS, e deve ser mantido até que ocorra a recuperação imunológica do paciente com a terapia antir-retroviral (ver Capítulo 9, sobre uso profilático de antimicrobianos). Alternativamente, a terapêutica de manutenção pode ser realizada com a anfotericina B em doses semanais. A associação da flucitosina com o fluconazol melhora a eficácia do fluconazol em pacientes com meningite criptocócica.

O fluconazol também está indicado na meningite por *Histoplasma capsulatum* e na causada por *Coccidioides immitis.* Nessas indicações é utilizado na dose única diária de 400 mg, em adultos (6 mg/kg/dia, em crianças). Na meningite por *Coccidioides immitis*, o fluconazol é mantido na dose de 200 a 400 mg/dia, em adultos, por seis meses a um ano.

Em pacientes com infecção fúngica invasiva, incluindo a histoplasmose disseminada e a candidíase sistêmica, o fluconazol é recomendado na dose diária, em adultos, de 200 a 400 mg, mantida por tempo variável. Nos pacientes com endocardite por espécies de *Candida*, o fármaco tem sido empregado na dose inicial de 200 a 400 mg/dia, por cerca de dois meses; após a melhora clínica, a droga é utilizada na dose de 100 mg/dia, provavelmente por toda a vida do indivíduo.

O fluconazol é administrado na dose única diária de 100 a 200 mg em adultos, por via oral, no tratamento de dermatomicoses e da candidíase orofaríngea e vulvovaginal por tempo variável de cinco a 20 dias. Na candidíase vulvovaginal, a droga também pode ser utilizada na dose única de 150 mg, referindo-se índice de cura de 80%. Em crianças com *tinea capitis*, a administração do fluconazol em dose semanal de 8 mg/kg apresenta elevada eficácia, com efeitos adversos pouco frequentes e melhor adesão ao tratamento.

Em infecções oculares (endoftalmites, uveítes) por *Candidas*, a dose preconizada é de 400 mg/dia, durante um ano. Contudo, a droga só é eficaz no tratamento de endoftalmites relacionadas com o implante de lente intraocular se o implante for retirado. Caso contrário, a regra é a recaída da infecção fúngica ao se suspender o medicamento.

A administração profilática do fluconazol na dose de 400 mg/dia em pacientes submetidos a transplante de medula óssea reduz a incidência de infecções fúngicas no período de imunodepressão. A administração da droga é recomendada até o retorno para 1.000 na contagem de neutrófilos/mm³ de sangue.

Devido à sua excelente absorção por via oral, o fluconazol pode ser administrado por essa via, mesmo para o tratamento das infecções fúngicas sistêmicas graves, na dependência da aceitação pelo paciente. A via IV será reservada para a terapêutica inicial dos casos de maior gravidade, ou em pacientes com vômitos intensos, devendo-se passar à via oral logo que possível, sem haver alteração na dose administrada.

Em pacientes com insuficiência renal moderada, com *clearance* da creatinina (CC) entre 21 e 50 ml/min, a dose do fluconazol deve ser reduzida à metade ou o intervalo entre as doses deve ser alongado para 48 horas; nos casos com insuficiência renal grave, com CC abaixo de 20 ml/min, a dose diária deve ser reduzida a 1/3 da dose normal ou o intervalo entre as doses normais deve ser de 72 horas. O fluconazol é retirado por hemodiálise, recomendando-se uma dose plena após o processo dialítico.

Em crianças, o fluconazol é utilizado na dose de 2 mg/kg/dia, para infecções superficiais por *Candida* e dermatófitos, e na dose de 3 a 6 mg/kg/dia, em infecções sistêmicas por *Candida* e *Cryptococcus*. Nas infecções do sistema nervoso, a dose infantil é de 6 a 12 mg/kg/dia, em dose única diária, seja por via oral ou IV.

Efeitos Adversos. Interações

O fluconazol apresenta efeitos adversos em cerca de 8% dos pacientes, manifestados

por náuseas, cefaleia, vômitos e dor abdominal de pequena intensidade. Em alguns enfermos, tem sido observada a elevação transitória das transaminases sanguíneas, regredindo com a continuação da terapêutica. A droga provoca ligeira elevação da concentração sérica da ciclosporina, da fenitoína, da tolbutamida e da varfarina. A rifampicina reduz a sua concentração sanguínea, diminuindo sua eficácia na criptococose. O fluconazol interage com a terfenadina, com o risco de arritmias (Tabela 30.2).

Disponibilidade da Droga

O fluconazol faz parte da RENAME e está disponível na rede pública de atendimento à saúde. É comercializado no Brasil em apresentação genérica (Fluconazol[G]), em cápsulas e em solução injetável para uso IV. Contudo, as apresentações genéricas em cápsulas contêm somente uma ou duas unidades com 150 mg e são mais dirigidas para o tratamento da candidíase vulvovaginal em dose única. O fluconazol é disponível comercialmente na especialidade farmacêutica de referência Zoltec® (Pfizer) e em vários medicamentos similares, em diferentes formulações: cápsulas com 50 mg, 100 mg e 150 mg; suspensão oral 50 mg/5 ml e 200 mg/5 ml; solução injetável 100 ml com 200 mg para infusão IV.

Itraconazol

Caracteres Gerais. Espectro de Ação. Farmacocinética

O itraconazol é um derivado triazólico antifúngico e comunicado em 1983, apresentando em sua fórmula química dois núcleos triazólicos, mas, diferentemente do fluconazol, contendo dois átomos de cloro. Possui amplo espectro de ação contra os fungos patogênicos para o homem, semelhante ao fluconazol. Entretanto, mostra-se bastante ativo contra espécies de *Aspergillus* e de *Pseudallescheria boydii*, fungos patogênicos oportunistas usualmente resistentes à anfotericina B. Pode haver resistência cruzada entre o itraconazol e o fluconazol; no entanto, estirpes de *C. albicans* resistentes ao fluconazol podem se mostrar sensíveis ao itraconazol. Essa substância é também ativa *in vitro* e *in vivo* contra o *Trypanosoma cruzi*. Da mesma maneira que o fluconazol, o itraconazol exerce ação específica sobre a citocromo P450 dos fungos, causando alteração e rompimento da membrana citoplasmática destes microrganismos, sem afetar o sistema enzimático do homem, nas doses terapêuticas.

O itraconazol é pouco solúvel em água, mas é absorvido por via oral quando formulado em polietilenoglicol. Devido à sua pequena hidrossolubilidade e elevada lipofilia, até recentemente não era disponível uma formulação para uso parenteral. Mais recentemente, porém, foi disponibilizada uma apresentação do itraconazol para uso intravenoso. A biodisponibilidade do itraconazol apresentado em cápsulas após administração por via oral em jejum é de 40% e junto com os alimentos pode chegar a 100%. Portanto, o itraconazol é mais bem absorvido por via oral quando administrado com alimentos e, para seu melhor aproveitamento, deve ser ingerido junto ou logo após uma refeição. A absorção do itraconazol em solução oral é maior e mais constante. Os antiácidos e betabloqueadores reduzem a absorção da droga. Liga-se às proteínas plasmáticas em 99% e deposita-se nos tecidos da pele, mucosas e no fígado. Concentra-se na epiderme, no epitélio vaginal, nas unhas e nas secreções sebáceas, persistindo longo tempo nestes tecidos e nas secreções. Sua penetração pela barreira hematoencefálica é mínima, mesmo em pacientes com meningites. No entanto, atinge concentração terapêutica no tecido cerebral. É amplamente metabolizado no fígado, originando metabólitos inativos que são eliminados pela bile e fezes. Somente pequena porção é eliminada pelos rins como droga inalterada, não havendo a necessidade de qualquer ajuste na dosagem em pacientes com insuficiência renal ou em diálise peritoneal ou hemodiálise (Tabela 30.1).

Indicações Clínicas e Doses

O itraconazol administrado por via oral mostra-se eficaz no tratamento de dermatofitoses, candidíase oral, cutânea e vaginal, candidíase mucocutânea crônica, pitiríase versicolor e onicomicoses. Tem indicação precisa

na terapêutica da esporotricose, histoplasmose, aspergilose pulmonar e paracoccidioidomicose. Esse antifúngico não oferece segurança no tratamento da meningite criptocócica. A droga não é ativa na localização urogenital dos fungos sensíveis, não sendo eficaz, portanto, na criptococose e na candidíase urogenital.

Na pitiríase versicolor, o itraconazol é utilizado na dose de 100 mg, de 12/12 horas, durante cinco dias, enquanto na onicomicose, pelo menos por seis meses. Na candidíase vulvovaginal, a droga é recomendada na dose única de 400 mg, fracionada em duas tomadas com intervalo de 12/12 horas. Nas tinhas *cruris* e *corporis*, é utilizado na dose diária de 100 mg, durante 15 dias, ou 200 mg/dia, durante sete dias.

O itraconazol é eficaz na terapêutica da esporotricose cutânea, linfangítica e sistêmica na dose de 100 a 200 mg/dia. Nas formas viscerais dessa micose e em pacientes infectados pelo HIV, o itraconazol tem preferência em relação ao uso dos iodetos ou à anfotericina B, mercê de sua maior eficácia e menor incidência de efeitos adversos. O tratamento é prolongado, durante oito meses a dois anos.

Em pacientes com histoplasmose pulmonar aguda, disseminada e cerebral, o itraconazol é recomendado em dose inicial de 600 mg/dia, fracionados em três tomadas, mantida por três dias e, em seguida, 400 mg/dia, fracionados de 12/12 h. Em pacientes com histoplasmose pulmonar crônica, o itraconazol é a droga recomendada, na dose de 200 a 400 mg/dia, mantida por 12 a 24 meses.

Bons resultados já foram relatados com o itraconazol em pacientes com cromomicose, micetomas e leishmaniose mucocutânea, utilizando-se a dose de 200 mg, de 12/12 horas.

O itraconazol é bastante ativo contra o *P. brasiliensis*, e alguns autores o consideram o medicamento de eleição para o tratamento da paracoccidioidomicose. Isso porque a droga é altamente eficaz nesta micose sistêmica, utilizada em dose baixa de 100 mg/dia, durante período de tempo menor comparado com o emprego do cotrimoxazol (seis meses), tem efeitos adversos mínimos, é bem tolerada, não causa interferência com o metabolismo endócrino e é baixa a incidência de recaídas. A desvantagem é o custo do tratamento. O itraconazol já foi utilizado na dose de 400 mg/dia em paciente com neuroparacoccidioidomicose, com bom resultado.

O itraconazol constitui um dos medicamentos de eleição no tratamento da aspergilose. Em pacientes imunocomprometidos com aspergilose invasiva, a droga apresenta resultados favoráveis utilizada na dose inicial de 600 mg/dia, durante quatro dias, seguidos da dose de 400 mg/dia, durante um tempo médio de 100 dias. Em casos de aspergilose cerebral, o itraconazol foi empregado na dose diária de 800 mg, durante cinco meses, seguida da dose de 400 mg/dia, durante mais quatro meses. Também nas infecções por *Pseudallescheria boydii*, a dose de 200 mg, administrada duas vezes ao dia, tem mostrado eficácia, devendo ser mantida enquanto durar a imunossupressão. As infecções por esses fungos são tratadas, também, por anfotericina B e voriconazol.

O itraconazol tem sido recomendado também na prevenção de infecções fúngicas em pacientes neutropênicos, empregado na dose de 100 mg, duas vezes ao dia.

Em crianças, a dose do itraconazol é de 4 mg/kg/dia.

Efeitos Adversos. Interações

O itraconazol é, em geral, bem tolerado, sendo referidos efeitos adversos em 5% a 8% dos pacientes, principalmente náuseas, tonteiras, cefaleia e dor abdominal. Raramente, pode causar elevação de transaminases séricas e leucopenia. Este antifúngico não deve ser administrado a gestantes, devido ao risco de causar lesões teratogênicas no concepto. O itraconazol interage com a rifampicina e a fenitoína, as quais reduzem seus níveis plasmáticos, não devendo ser utilizado em pacientes em uso desses fármacos. Por outro lado, o itraconazol aumenta a concentração sérica da ciclosporina e, consequentemente, a sua toxicidade renal. Ademais, o itraconazol provoca aumento da concentração sérica de tolbutamida, aztemizol, terfenadina, midazolan e varfarina, podendo ocorrer efeitos tóxicos destas drogas, sendo recomendável realizar ajustes nas suas doses ou evitar o seu uso. Já referimos que os antiácidos e os betabloqueadores diminuem a absorção oral do itraconazol (Tabela 30.2).

Tabela 30.1
Azóis Antifúngicos – Farmacocinética, Toxicidade

PARÂMETROS	CETOCONAZOL	ITRACONAZOL	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL
Biodisponibilidade oral	75%	70%	80%	90%	
Absorção oral e alimento	↓ Meio alcalino ↓ Carboidratos ↑ Gorduras, alimentos	↑ Alimentos 100%	Sem interferência	Sem interferência	↑ Alimentos lipídeos
Meia-vida plasmática	10 h	19 h	24 h	6 h	5 h
Ligação proteica	99%	99%	11%	60%	98%
Liquor (em relação ao plasma)	↓ 10%	↓ 1%	50-90%	50% SNC 2 × plasma	Baixa
Eliminação renal	↓ 5%	↓ 1%	↑ 80%	↓ 5%	14%
Eliminação biliar	Inativado	Inativado	2%	Inativado	77%
Remoção diálise peritoneal	Não	Não	Não	Não	Não
Remoção hemodiálise	Não	Não	Sim	Não?	Não
↓ Libido, impotência Ginecomastia ↓ Menstruação	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Contraindicação na gravidez e lactação	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Hepatite medicamentosa	Frequente	Rara	Rara	Potencial	Rara
Alteração visual	Não	Não	Não	Frequente	Rara

Apresentação Comercial

O itraconazol é comercializado no Brasil em cápsulas com 100 mg, em apresentação genérica (Itraconazol®), na especialidade farmacêutica de referência Sporanox® (Janssen Cilag) e em vários medicamentos similares. Uma formulação para uso por via IV, com 200 mg de itraconazol, e uma formulação em suspensão oral, com 10 mg/ml, tornaram-se, recentemente, disponíveis e comercializadas nos EUA.

Triazóis da segunda geração

O voriconazol, o primeiro triazol da segunda geração disponível para emprego na clínica, representou um progresso na terapêutica antifúngica como opção para o tratamento da aspergilose invasiva e infecções por fungos oportunistas em pacientes comprometidos em sua imunidade, especialmente doentes hematológicos e transplantados. Presentemente, é o único dessa geração disponível para uso clínico. O posaconazol é o segundo triazol da terceira geração com perspectivas de lançamento na terapêutica, sobretudo para o tratamento de infecções fúngicas graves, invasivas, causadas por *Candida* e zigomicetos. O ravuconazol, com amplo espectro de ação antifúngica encontra-se em experimentação clínica.

Voriconazol

Caracteres Gerais. Espectro de Ação. Farmacocinética

O voriconazol é um derivado do fluconazol, apresentado em 1995, que tem ação fun-

Tabela 30.2
Azóis Antifúngicos – Interações Medicamentosas

PARÂMETROS	CETOCONAZOL	ITRACONAZOL	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL
↓ **Absorção do Azol**					
Antiácidos	+	+	–	+	+
Bloqueador H_2	+	+	–	+	+
↓ **Plasmática do Azol**					
Isoniazida	+	–	–	+	+
Fenitoína	+	+	–	+	+
Rifampicina	+	+	+	+	+
↑ **Plasmática de Outras Drogas**					
Ciclosporina	+	+	+	+	+
Digoxina	+	+	–	–	+
Fenitoína	+	+	+	+	+
Tobutamida	+	+	+	+	+
Terfenadina	+	+	+	+	+
Astemizol	+	+	–	+	+
Varfarina	+	+	+	+	+
Carbamazepina	+	+	+	+	+

gicida sobre os fungos sensíveis, agindo de maneira similar à dos demais azóis antifúngicos. É disponível para uso clínico e é indicado para o tratamento da candidíase esofagiana e sistêmica resistente a outros antimicrobianos, aspergilose invasiva e infecções por *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) e *Fusarium* sp. Caracteriza-se por seu espectro de ação amplo, agindo em pequenas concentrações contra espécies de *Candida*, *Aspergillus* e *Penicillium*, bem como sobre *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*) e os dermatófitos. Mostra-se ativo contra espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol, como *C. krusei* e *C. glabrata*. Estirpes de *Candida albicans* resistentes ao fluconazol e ao itraconazol podem ou não mostrar resistência também ao voriconazol. Esse antimicótico não tem boa ação contra *Sporothrix* (*Sporothricum*) *schenckii* e, portanto, tem pouco valor na esporotricose, mas mostrou atividade contra *Prototheca wickerhamii*, uma alga que eventualmente causa infecção em humanos.

O voriconazol é absorvido por via oral, com uma biodisponibilidade superior a 80%. Atinge níveis sanguíneos elevados, sua meia-vida sérica é de seis horas e sua ligação proteica de 65%. Distribui-se pelos líquidos e tecidos orgânicos, alcançando concentração terapêutica no sistema nervoso central duas vezes superior à da concentração sanguínea e no líquido cefalorraquidiano (50% da concentração sanguínea). Alcança elevada concentração nos humores vítreo e aquoso, o que permite o seu uso no tratamento de endoftalmites fúngicas. Sofre metabolização hepática pelo sistema citocromo P450, podendo haver interações com outros fármacos; cerca de 80% da dose administrada são eliminados na urina sob a forma de metabólitos inativos (Tabela 30.1).

Indicações Clínicas e Doses

O voriconazol é indicado principalmente para o tratamento de aspergilose invasiva, infecções invasivas graves causadas por *Candida*, incluindo candidemia e candidíase esofágica (inclusive por *C. krusei*) e por *Scedosporium* sp. (*Pseudallescheria boydii*) e *Fusarium spp*.

A experiência clínica com o voriconazol em pacientes com candidíase oroesofágica é bastante favorável, com índice de cura em

torno de 65%. A droga já foi utilizada com sucesso em pacientes com aspergilose cerebral, fusariose ocular e meningite por *Pseudallescheria boydii*. Mostra atividade terapêutica na paracoccidioidomicose similar à do itraconazol. É possível que tenha eficácia em infecções por algas (prototecoses). Nos casos de maior gravidade, tais como as infecções fúngicas do sistema nervoso, a droga foi utilizada por via IV na dose inicial de 6 mg/kg repetida 12 horas após e em seguida 4 mg/kg de 12/12 horas. Após a melhora do enfermo o voriconazol pode ser utilizado por via oral na dose de 200 a 400 mg a cada 12 horas. Na paracoccidioidomicose crônica, Queiroz-Telles e col. obtiveram 100% de cura com a dose inicial de 400 mg 12/12 horas no primeiro dia e 200 mg de 12/12 horas nos dias subsequentes, em adultos com peso superior a 40 kg, administrada durante a média de seis meses.

Efeitos Adversos. Interações

Como ocorre com outros azóis, o voriconazol apresenta importante interação com várias substâncias, em particular com a fenitoína, ciclosporina e a rifampicina e a rifabutina. Esses medicamentos diminuem o nível sérico do voriconazol por causarem indução das enzimas do citocromo P450, que metabolizam o voriconazol. Ao contrário, o uso concomitante do voriconazol com eritromicina, ritonavir e omeprazol aumenta o nível sérico do voriconazol. Por outro lado, o voriconazol aumenta o nível sérico da ciclosporina e da varfarina (Tabela 30.2).

Efeitos colaterais são observados com alguma frequência com o emprego do voriconazol em seres humanos, seja para a esfera digestiva, com náuseas, vômitos, dor abdominal, ou queixas de alteração na visão. Estas queixas são relatadas em até 30% dos enfermos, que referem visão turva, mudança da visão colorida, diminuição da acuidade visual e fotofobia, surgindo cerca de 30 minutos após a ingestão da droga e durando por mais 30 minutos. Esses efeitos são transitórios, aparecem em geral na primeira semana de tratamento, são reversíveis com a suspensão do medicamento e se devem a alterações provocadas pela droga na retina. Não se sabe a consequência dessas alterações em longo prazo de uso do medicamento. Anormalidades da função hepática ocorrem em cerca de 13% dos enfermos, e são mais grave e precoces com o uso de doses mais elevadas e podem ser demonstradas por elevação de transaminases e de fosfatase alcalina. Há relatos de hepatite tóxica, com icterícia, insuficiência hepática aguda e morte com o uso do voriconazol.

Apresentação Comercial

O voriconazol é disponível comercialmente no Brasil na especialidade farmacêutica Vfend® (Pfizer), em ampolas e cápsulas com 200 mg e em comprimidos com 50 mg.

Posaconazol

Caracteres Gerais. Espectro de Ação. Farmacocinética

O posaconazol é derivado do itraconazol e o ultimo triazol liberado pela FDA, em 2006, para uso clínico. Seu mecanismo de ação é o mesmo dos demais azóis antifúngicos, descrito anteriormente. Esse fármaco atua sobre numerosos gêneros de fungos, como *Candida (albicans, glabrata, parapsilosis, tropicalis, krusei, lusitaniae) Aspergillus (fumigatus, terreus, flarus, niger), Cryptococcus, Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi* e espécies de *Fusarium,* além de outros fungos que eventualmente mostram resistência ao fluconazol. Com relação à resistência, foram identificados isolados clínicos com sensibilidade reduzida ao posaconazol. O mecanismo dessa resistência está na aquisição de alterações no CYP51.

O posaconazol atua também sobre o *Trypanosoma cruzi* e é mais eficiente que o benzonidazol. Por tal motivo, sua ação é possível na doença de Chagas, tanto na fase aguda quanto na crônica, encontrando-se a droga em estudos de fase III em pacientes com a forma indeterminada da doença.

O posaconazol é insolúvel em água e, por isso, é administrado somente por via oral, com absorção lenta (média de cinco horas) e não afetada pela acidez gástrica. A absorção desse fármaco é cerca de 2,6 vezes superior quando administrada com uma refeição não

lipídica ou com um suplemento nutricional (14 gramas de lipídios) e quatro vezes superior quando administrada com uma refeição com elevado teor de lipídios (~ 50 gramas de lipídios), comparativamente com a obtida em jejum. Por isso, o posaconazol deve ser administrado concomitantemente com alimentos ou com suplemento nutricional. A distribuição do posaconazol é linear; após, uma dose única ou doses múltiplas de até 800 mg com uma refeição de alto teor lipídico. Não se observou aumento adicional do nível sanguíneo de posaconazol com dose superior a 800 mg por dia em doentes e voluntários saudáveis. Esse antifúngico apresenta forte ligação às proteínas sérica (> 98 %), predominantemente à albumina sérica. Está bem distribuído no organismo, tendo boa penetração em todos os tecidos, inclusive os periféricos. Tem baixa concentração no liquor cefalorraqueano.

O posaconazol é metabolizado no fígado por glucoronidação enzimática, originando metabólitos circulantes. É eliminado lentamente, predominantemente por via biliar, encontrando-se nas fezes 77% da dose administrada. A depuração renal é de 14 %. Por tal motivo, não há a necessidade de ajustes de dose na administração da droga em pacientes com insuficiência renal. O posaconazol não é removido pela hemodiálise. Esse antifúgico foi utilizado em poucos pacientes com insuficiência hepática e observou-se aumento da meia vida plasmática do posaconazol e alteração na função hepática. A prudência e a monitoração sistemática das provas de função hepática deverão nortear o uso deste fármaco nas hepatopatias.

O uso do posaconazol nas crianças, na gravidez e na nutriz:

• *Nas crianças:* a segurança e eficácia deste antifúngico nas crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não está estabelecida. Consequentemente, não se recomenda o uso de posaconazol em pacientes com menos de 18 anos de idade.

• *Na gravidez (droga categoria C) e aleitamento:* em modelos animais houve toxicidade no processo reprodutivo e desconhece-se tais riscos no ser humano. O posaconazol não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos onde os benefícios para a mãe sejam claramente superiores aos riscos para o feto. As mulheres em risco de engravidar têm indicação de utilizar método contraceptivo eficaz durante o tratamento. O posaconazol é excretado no leite de fêmeas de rato em aleitamento. A excreção de posaconazol no leite humano ainda não foi devidamente investigada; por isso o aleitamento deverá ser interrompido quando se inicia este medicamento.

Indicações Clínicas e Doses

O posaconazol está indicado:

a) no tratamento das seguintes infecções fúngicas invasivas no paciente adulto

• Aspergilose invasiva, em doentes com doença refratária à anfotericina B ou ao itraconazol ou em intolerância a esses medicamentos;

• Fusariose, em doentes com doença refratária à anfotericina B ou com intolerância a este antibiótico;

• Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária ao itraconazol ou em intolerância a itraconazol;

• Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, ao itraconazol e ao fluconazol ou intolerância a esses medicamentos.

Por doença refratária entende-se a progressão da infecção ou estacionamento do quadro clínico sem melhora pós um período mínimo de sete dias de administração prévia de doses terapêuticas de antifúngico específico e eficaz .

b) na profilaxia de infecções fúngicas invasivas:

• Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica em quimioterapia e em remissão-indução com neutropenia prolongada (alto risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas).

• Receptores de transplante progenitor hematopoiético (TPH) com doses altas de imunossupressores para se evitar a doença enxerto/hospedeiro (alto risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas).

Antes do inicio do posaconazol avaliar as seguintes funções orgânicas:

• Hepática: hepatograma

• Cardiológica: eletro e ecocardiograma. Esse fármaco deve ter uso cuidadoso nos pacientes com distúrbios pró-arrítmicas, como: prolongamento congênito ou adquirido do intervalo QTc, cardiomiopatia, em especial em presença de insuficiência cardíaca, bradicardia sinusal, arritmias sintomáticas pré-existentes e administração simultânea com medicamentos que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc: substratos do CYP3A4: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina; e de derivados estatínicos (inibidores da hidroximetil-glutaril coenzima A): sinvastatina, lovastatina, atorvastatina.

• Hidroeletrolítica do sangue: em especial envolvendo os níveis de potássio, magnésio ou cálcio, que devem ser monitorados e corrigidos conforme necessário, antes e durante o tratamento com posaconazol.

O posiconazol é apresentado em suspensão para uso oral, contendo 40 mg/ml. É utilizado nas infecções fúngicas sistêmicas na dose de 400 mg (10 ml) duas vezes ao dia, junto com uma refeição. Nos doentes que não conseguem tolerar uma refeição ou um suplemento nutricional, deve ser administrado na dose de 200 mg (5 ml) quatro vezes por dia. Na candidíase orofaringena é empregado na dose de 100 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia e após 100mg 1 vez por dia por 13 dias seguidos.

• Na profilaxia de infecção fúngica sistêmica é utilizado na dose de 200mg três vezes ao dia, enquanto permanecer a neutropenia e a imunossupressão.

A duração do tratamento da infecção fúngica fundamenta-se na gravidade da doença subjacente, na recuperação do estado imunitário e na resposta clínica.

O uso do posaconazol em pacientes com comorbidades:

• *Na insuficiência renal:* não se recomenda qualquer ajuste posológico, porque sua eliminação é basicamente biliar. O posaconazol não é removido pela hemodiálise.

• *Na insuficiência hepática:* esse antifúgico foi utilizado em poucos pacientes com insuficiência hepática e observou-se aumento da meia vida plasmática do posaconazol e alteração na função hepática. A prudência e a monitoração sistemática das provas de função hepática deverão nortear o uso deste fármaco nas hepatopatias.

O uso do posaconazol nas crianças, na gravidez e na nutriz:

• *Nas crianças:* a segurança e eficácia deste antifúngico nas crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não está estabelecida. Consequentemente, não se recomenda o uso de posaconazol em pacientes com menos de 18 anos de idade.

• *Na gravidez (droga categoria C) e aleitamento:* em modelos animais houve toxicidade no processo reprodutivo e desconhece-se tais riscos no ser humano. O posaconazol não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos onde os benefícios para a mãe sejam claramente superiores aos riscos para o feto. As mulheres em risco de engravidar têm indicação de utilizar método contraceptivo eficaz durante o tratamento. O posaconazol é excretado no leite de fêmeas de rato em aleitamento. A excreção de posaconazol no leite humano ainda não foi devidamente investigada; por isso o aleitamento deverá ser interrompido quando se inicia este medicamento.

Efeitos Adversos. Interações

O posaconazol é contraindicado em:

• Hipersensiblidade ao fármaco ou qualquer dos excipientes

• Administração simultânea com alcalóides ergotamínicos (aumenta nível ergotamina no sangue reduzindo o fluxo sanguíneo e dano tecidual).

• Administração simultânea com substratos do CYP3A4 : terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina; e de derivados estatínicos (inibidores da hidroximetil-glutaril coenzima A): sinvastatina, lovastatina, atorvastatina leva a aumento da concentração plasmática destas drogas e provoca prolongamento do intervalo QTc com alteração eletrocardiográfica, arritmia cardíaca, bradicardia sinusal e insuficiência cardíaca.

O posaconazol é um inibidor do sistema CYP3A4 e só deve ser associado a outros medicamentos que são metabolizados por esse sistema em circunstâncias específicas onde os benefícios para o doente suplantem os riscos.

Drogas que diminuem os níveis sanguíneos do posaconazol:

• Antibacterianos: rifampicina, rifabutina (indutor do CYP3A4)

• Anticonvulsivantes: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona (a fenitoína aumenta a eliminação do posaconazol em quase duas vezes diminuindo sua concentração sanguínea).

• Cimetidina, ranitidina e antagonistas de bomba de prótons: não se recomenda o uso concomitante com o posaconazol pela diminuição da acidez gástrica (ainda não existem estudos sobre a biodisponibilidade).

O posaconazol aumenta os níveis sanguíneos de outros medicamentos

• Alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina): aumento da concentração sanguínea desses alcalóides, exigindo monitoração constante e ajuste posológico (risco neurotoxicidade)

• Ciclosporina: o posaconazol diminui a excreção e provoca aumento do nível sanguíneo da ciclosporina, com risco de nefrotoxicidade (monitoração constante com ajuste da dose ou suspensão do posaconazol).

• Tacrolimus e sirolimus: há aumento significativo da concentração plasmática desses imunomoduladores pelo posaconazol. A dose tem que ser reduzida a um terço (monitorização dos níveis sanguíneos de tracolimus para ajuste da dose ou suspensão do posaconazol)

• Agentes antirretrovíricos: o posaconazol promove aumento do nível plasmático de inibidores de proteases e de inibidores da transcriptase reversa, recomendando-se monitoração sistemática para ajuste da dose ou suspensão do posaconazol.

• Benzodiazepinicos (alprazolam, midazolam e triazolam): há aumento significativo dos níveis plasmáticos desses fármacos, sendo necessário ajuste posológico nos pacientes em uso de posaconazol.

• Bloqueadores do canal do cálcio (diltizem, verapamil, nifedipina, nisoldipina); aumento dos níveis plasmáticos desses fármacos, necessitando ajuste posológico.

• Digoxina: aumento nos níveis plasmáticos de digoxina levando à intoxicação digitálica. Deve-se ajustar a posológico ou suspensão do posaconazol

• Sulfonilureias: aumento do nível plasmático da sulfonilureia com hipoglicemia. Ajuste posológico.

Efeitos Colaterais

As reações adversas mais frequentes com o posaconazol são náuseas (96%) e cefaléia (8%). O fármaco causa, também, vômitos, dor abdominal, diarréia, erupção cutânea, visão turva, tremores, hipertensão arterial anorexia, fadiga. Em menos de 1% dos pacientes pode causar efeitos colaterais graves como torsades de pointes, síndrome hemolítica urêmica, trombocitopenia trombótica, aumento de creatinina, alaninaaminotransferase, aspartatoaminotransferase e fosfatase alcalina e hipocalcemia e hipomagnesemia O posaconazol contém aproximadamente 7 g de glicose quando administrada na dose 400mg duas vezes por dia. Os doentes que sofrem de intolerância a glicose-galactose não devem utilizá-lo.

Apresentação Comercial

O posaconazol deve ser lançado no Brasil com o nome NOXAFIL® (Schering/Merck Sharp Dohme), apresentado em suspensão oral contendo 40mg/ ml

Ravuconazol

Inicialmente denominado BMS-207147 e ER-30346, o ravuconazol é um triazol antifúngico que mostrou ter também potente atividade contra *o Trypanosoma cruzi in vivo* e *in vitro*. É estruturalmente relacionado ao fluconazol e ao voriconazol e, foi descoberto e desenvolvido pela indústria farmacêutica japonesa Eisai, que fez uma parceria com a Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (na sigla em inglês, DNDi) e cedeu para esta entidade o direito de conduzir testes em seres humanos.

Como todos azois antifúngicos, o ravuconazol atua principalmente na inibição do citocromo P450 responsável pela síntese do ergosterol da membrana citoplasmática desses parasitas. Como consequência, ocorre a perda da permeabilidade seletiva da membrana, que fica defeituosa e se rompe, bem como são alteradas enzimas ligadas às membranas. Esta

ação é bastante específica contra a citocromo P-450 dos fungos, exercendo ação mínima sobre a enzima correspondente das células humanas e de outros mamíferos. Dessa maneira, tem menor toxicidade e menor influência sobre a síntese de testosterona, estradiol e outros esteróides do homem. Apresenta amplo espectro de ação contra os fungos patogênicos, mostrando-se ativo contra *Candida sp*., *Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus* e dermatófitos. Tem menor atividade contra *Candida tropicalis, Candida glabrata, Candida krusei.* Os fungos *Fusarium* e *Scedosporium (Pseudalescheria)* mostraram-se resistentes a esse antimicrobiano. O ravuconazol inibe a multiplicação do *Trypanosoma cruzi* e a sua invasão celular, atuando tanto na fase aguda quanto na crônica da doença de chagas.

O ravuconazol é um antifúngico ainda em experimentação clínica. Acredita-se que até 2014 ou 2015 o fármaco esteja disponível para uso em doença de Chagas nos países endêmicos.

Outros Triazóis Antifúngicos. Posaconazol, Ravuconazol

Além do voriconazol, vários novos triazóis foram sintetizados e submetidos a estudos visando ao tratamento de infecções fúngicas, que, entretanto, se mostraram com elevada toxicidade. O terconazol pertence a este grupo e está disponível no Brasil sob a forma de creme para o tratamento da candidíase vulvovaginal, em aplicações diárias, durante cinco dias, ou em óvulos vaginais (Gyno-Fungix® – Janssen).

O posaconazol é um derivado do itraconazol que mostra atividade fungicida contra *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* e outros fungos que, eventualmente, mostram resistência ao fluconazol. Esta droga é administrada somente por via oral, em suspensão oral, em tomadas a cada seis horas e encontra-se em licenciamento para uso terapêutico no homem. Utilizado na dose de 800 mg/dia, vem mostrando resultados favoráveis em zigomicoses (infecções por *Rhizopus*, *Mucor* e *Absidia*), fusariose e infecções por *Pseudallescheria boydii* e *Candida* não responsivas a outros antifúngicos. Pode ser uma alternativa para o tratamento de infecções fúngicas do sistema nervoso refratárias a outros medicamentos. A droga é bem tolerada, mas, como ocorre com outros triazólicos, provoca interação com várias substâncias, como cisaprida, astemizol, estatinas, quinidina e outras metabolizadas por enzimas do citocromo P450. O posaconazol é apresentado em suspensão oral para o tratamento e a profilaxia de infecções fúngicas, incluindo cromoblastomicose, maduromicose, candidíase disseminada, aspergilose invasiva em pacientes imunossuprimidos e criptococose. A droga encontra-se em análise pela ANVISA para sua aprovação no Brasil.

O ravuconazol é ativo contra *Aspergillus* e outros fungos filamentosos e espécies de *Candida*. No entanto, os fungos *Fusarium* e *Scedosporium* (*Pseudalescheria*) mostraram-se resistentes a este antimicrobiano. Existe em apresentação oral e IV. A droga está em início de experimentação, havendo relatos de resultados similares ao voriconazol na candidíase esofágica.

OUTROS QUIMIOTERÁPICOS ANTIFÚNGICOS

Além dos antibióticos e dos azóis antifúngicos, vários outros medicamentos são disponíveis para o tratamento de micoses superficiais e profundas. Alguns têm aplicação também em doenças bacterianas ou protozoárias, como é o caso da associação do sulfametoxazol + trimetoprima (cotrimoxazol), da eflornitina e da atovaquona, discutidas em outros Capítulos. Na terapêutica da pneumocistose, o medicamento de eleição é o cotrimoxazol e, alternativamente, a pentamidina e a atovaquona, apresentadas no capítulo sobre drogas usadas no tratamento de protozooses, e a clindamicina + primaquina, referidas nos respectivos Capítulos. Neste Capítulo apresentaremos antifúngicos de ação sistêmica ou tópica não apresentados nos Capítulos referidos.

OUTROS QUIMIOTERÁPICOS ANTIFÚNGICOS DE AÇÃO SISTÊMICA

Flucitosina

A flucitosina, também conhecida como fluorcitosina e 5-fluorcitosina, é uma pirimi-

dina fluorada análoga à citosina, introduzida na terapêutica humana em 1968. É ativa contra leveduras dos gêneros *Candida, Cryptococcus* e *Torulopsis*, podendo exercer ação antifúngica contra o *Aspergillus fumigatus*, *Phialophora* e *Cladosporium*, dependendo da sensibilidade da cepa infectante. Não é eficaz contra *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides* e *Coccidioides*. Seu mecanismo de ação está relacionado ao metabolismo dos ácidos nucleicos e das proteínas. A flucitosina, após absorção pelo fungo, é transformada em 5-fluorouracil, que, por ação enzimática, é fosforilado e incorporado ao ARN. O ARN defeituoso assim formado fica impedido de participar da síntese proteica normal que é, então, bloqueada, provocando a ação fungistática da droga. É possível que a flucitosina também bloqueie a síntese do ADN, explicando sua ação fungicida. A droga é absorvida por via oral, difundindo-se facilmente para o líquido cefalorraquidiano. É excretada por via renal, na maior parte sob forma ativa.

A flucitosina está indicada no tratamento de criptococose, candidíase sistêmica e cromomicose. Entretanto, é comum a emergência de mutantes resistentes com a continuação do tratamento. Devido a esta possibilidade, a droga habitualmente é empregada em associação com outras drogas antifúngicas, com as quais apresenta sinergismo de ação. No tratamento da candidíase sistêmica e da criptococose, é associada com a anfotericina B; no tratamento da cromomicose, é ministrada junto com o itraconazol ou o tiabendazol. Qualquer que seja sua indicação, a flucitosina é administrada por via oral, na dose de 150 a 200 mg/kg/dia (4 a 6 g/dia, em adultos), fracionada de 6/6 horas.

A flucitosina é, em geral, bem tolerada, podendo ocorrer náuseas, vômitos, diarreia, sonolência e cefaleia em alguns pacientes. Seus efeitos colaterais mais graves incluem anemia, leucopenia e trombocitopenia, por depressão medular, podendo ocorrer, ainda, elevação de transaminases séricas, reações exantemáticas e confusão mental. A droga deve ser evitada em gestantes. Seu uso em pacientes com insuficiência renal deve ser, de preferência, monitorizado, devido ao acúmulo de concentrações tóxicas. Caso isso não seja possível, o ajuste empírico da administração é feito pela depuração da creatinina, aumentando-se o intervalo da administração para 12 horas, quando a depuração situar-se entre 40 e 25 ml/min; para 24 horas, quando a depuração for de 25 a 12 ml/min; e para 48 horas, quando a depuração for inferior a 12 ml/min. Nos pacientes em diálise, recomenda-se a aplicação de uma dose adicional de 20 mg/kg após a diálise.

A flucitosina faz parte da RENAME e deveria ser disponível em centros governamentais de atenção à saúde. Já foi comercializada na especialidade farmacêutica Ancotil® (Roche), em comprimidos com 500 mg, mas sua produção foi interrompida. Na atualidade, o medicamento só está disponível em farmácias de manipulação.

Terbinafina

A terbinafina é um quimioterápico antimicótico descoberto em 1984 com ação fungicida, inibindo a síntese do ergosterol da membrana citoplasmática dos fungos sensíveis e provocando o acúmulo do esqualeno (o precursor do lanosterol) no interior da célula. É ativa sobre os dermatófitos (*Tricophyton, Epidermophyton*) e a *Malassezia furfur*, mas é pequena sua ação contra as espécies de *Candida*. A terbinafina é absorvida por via oral, com biodisponibilidade de cerca de 70%. Liga-se às proteínas séricas em 99%. É intensamente metabolizada, eliminando-se após três dias em 80% pela urina, na maior parte sob a forma de metabólitos inativos. Deposita-se nos tecidos gordurosos e na pele.

A terbinafina está indicada no tratamento das dermatofitoses (tinhas das mãos, pés, corpo, crural), da pitiríase versicolor e das onicomicoses, utilizada por vias oral e tópica. Pode ser utilizada na terapêutica da candidíase cutânea, sob forma tópica. É especialmente indicada no tratamento de onicomicoses, dada por via oral, na dose de 125 mg, de 12/12 horas, ou 250 mg, em dose única diária, durante seis meses. Nos pacientes com tinhas das mãos, pés e corpo, a droga é ativa na dose de 250 mg/dia, durante duas a quatro semanas. O tratamento por uso tópico é também eficaz nas dermatofitoses e candidíase cutânea e na pitiríase versicolor. Sua tolerância é boa, eventualmente ocorrendo queixas de náuseas, plenitude gástrica, anorexia, com o uso oral. A terbinafina

é comercializada em apresentação genérica (Cloridrato de Terbinafina[G]) e na especialidade farmacêutica de referência Lamisil® (Novartis), apresentada em comprimidos com 125 mg e 250 mg, e em *spray*, gel, solução e creme para uso tópico.

Iodetos

Os iodetos de potássio e de sódio foram substâncias utilizadas no passado no tratamento da sífilis e, no início deste século, passaram a ser empregados na terapia da esporotricose. Esta continua, até hoje, a ser a principal indicação destas substâncias na quimioterapia, mostrando-se ativa, também, na ficomicose subcutânea, causada por *Basidiobolus haptosporus* ou entomoftoromicose, uma rara micose descrita na África e Ásia. Não está esclarecido o mecanismo de ação dos iodetos nestas micoses, pois não têm ação sobre os fungos *in vitro*.

O iodeto de potássio é o mais comumente empregado. É absorvido por via oral, distribuindo-se amplamente pelo espaço extracelular. A droga exerce uma ação regressiva em lesões granulomatosas. Sua utilização na esporotricose provoca regressão das lesões linfático-tegumentares, constituindo uma das drogas de escolha para esta forma clínica da micose. Nas formas raras de esporotricose disseminada, prefere-se o itraconazol ou a anfotericina B.

O iodeto de potássio é administrado por via oral em solução saturada contendo 1 g por ml. A dose inicial em adultos é de 1 ml três vezes ao dia, administrada junto com água, sucos ou outros veículos, por ter paladar desagradável. Progressivamente, a dose é aumentada até alcançar 9 ml ou 12 ml por dia. O tratamento é mantido por seis semanas ou mais. Os pacientes podem queixar-se de sintomas de iodismo: gosto estranho na boca, náuseas, desconforto abdominal, lacrimejamento, espirros, diarreia ou erupções acneiformes. É comum o aumento das parótidas. Estes efeitos colaterais podem ser minimizados pela redução da dose ou suspensão temporária do medicamento. A prescrição de iodetos deve ser formulada para a preparação em farmácias de manipulação.

OUTROS QUIMIOTERÁPICOS ANTIFÚNGICOS DE AÇÃO TÓPICA

Tolnaftato

O tolnaftato é um derivado do ácido tiocarbâmico, sintetizado em 1960, constituindo-se no primeiro composto químico sintético com ação antifúngica para uso tópico. Exerce sua ação antimicótica por interferir na síntese de ácidos graxos que compõem a membrana celular lipídica dos fungos. A substância não é solúvel em água, só podendo ser aplicada topicamente. É solúvel em solventes orgânicos, como o polietilenoglicol. O tolnaftato é ativo somente contra os fungos dermatófitos (*Tricophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*) e a *Malassezia furfur*. Não tem ação contra bactérias nem leveduras e, portanto, é inativo contra as espécies de *Candida*.

O tolnaftato mostra-se eficaz no tratamento das tinhas do corpo, pés e mãos e da pitiríase versicolor. Não é eficaz nas onicomicoses. É empregado em aplicações duas ou três vezes ao dia, por um prazo mínimo de uma semana, dependendo da duração do tratamento da involução micológica das lesões. A droga é apresentada em cremes e pomadas associada à betametasona e a outras substâncias em apresentação genérica (Betametasona + Tolnaftato + Gentamicina + Clioquinol) e em outros medicamentos (Quadriderm®, Quadrilon® etc).

Tolciclato

O tolciclato é um outro antimicótico derivado do ácido tiocarbâmico, introduzido em 1974, ativo contra fungos dermatófitos, exercendo ação fungistática. Tem ação ainda sobre fungos saprófitas ocasionalmente envolvidos em micoses superficiais, como *Fusarium, Aspergillus* e *Penicillium*, bem como sobre a *Malassezia furfur*. É indicado no tratamento tópico das tinhas dos pés, mãos, corpo, crural e da pitiríase versicolor, empregado em aplicações tópicas, três vezes ao dia, por um prazo variável de, no mínimo, duas semanas. O uso local do tolciclato é bem tolerado. Os efeitos colaterais são pouco frequentes e manifestam-se por ardor, prurido, eritema e eczema local. O tolciclato é apresentado em loção, creme e em pó

dermatológico na especialidade farmacêutica (Tolmicol® Pfizer/Pharmacia).

Ciclopirox Olamina

O ciclopirox olamina é um agente antifúngico de amplo espectro de ação pertencente à classe química das hidroxipiridonas. Apresenta ação contra os fungos prevalentes nas micoses superficiais, agindo contra os dermatófitos, *Malassezia furfur* e sobre espécies de *Candida*. Apresenta boa penetração na pele, quando utilizado sob a forma de creme ou solução a 1%, e é eficaz na terapêutica das dermatomicoses em aplicação tópica duas vezes ao dia por períodos de duas a quatro semanas. É também usado no tratamento da candidíase vaginal, em aplicação tópica, e sob a forma de esmalte de unha para as onicomicoses. O ciclopirox é comercializado no Brasil nas especialidades farmacêuticas de referência Loprox® – Aventis, sob a forma de solução e creme de uso tópico dermatológico e esmalte para unhas, e Gino-Loprox® – Aventis, em creme vaginal, e em medicamentos similares.

Amorolfina

A amorolfina é um antifúngico da classe de medicamentos morfolínicos, com ação fungistática tópica, sendo ineficaz por via sistêmica devido ao seu rápido metabolismo. É indicada no tratamento das dermatofitoses, candidíase cutaneomucosa e pitiríase versicolor, em uso tópico sob a forma de cremes, soluções e óvulos vaginais. No Brasil, a amorolfina é apresentada sob a forma de creme, para o tratamento tópico de dermatomicoses em aplicações diárias, e sob a forma de esmalte, para o tratamento de onicomicoses, em aplicações semanais (Loceryl® – Galderma).

Outros Antifúngicos Tópicos

O ***sulfeto de selênio*** é uma substância de ação queratolítica que facilita a descamação das células queratinizadas do epitélio córneo. É utilizado na terapia da dermatite seborreica e da pitiríase versicolor, em soluções a 2,5% sob a forma de xampu, aplicado na pele e no couro cabeludo com fricções suaves durante três a cinco minutos, lavando-se o local a seguir. A medicação é usada diariamente durante cerca de uma semana, e é recomendável manter o seu uso uma ou duas vezes por semana. É comercializado no Brasil na especialidade de referência Selsun Ouro® – Abbott e outros medicamentos.

O ***ácido salicílico*** e o ***ácido benzoico*** são substâncias antissépticas fracas, com ação queratolítica e antisseborreica, provocando a descamação e remoção da camada córnea da pele. Desta maneira, expõem a camada basal da pele e tornam mais útil a ação de medicamentos aplicados topicamente. Têm indicação em quadros dermatológicos com hiperqueratose e são utilizados na quimioterapia de micoses superficiais em associação com drogas antimicóticas. O ácido benzoico por si só tem ação antifúngica, podendo ser encontrado em cremes, pomadas e soluções a 3% ou 10%, com indicação em dermatofitoses. Entretanto, sua principal utilização é na preservação de alimentos devido à sua atividade bacteriostática e fungistática e a ser desprovido de sabor. A formulação de soluções alcoólicas contendo juntos o ácido salicílico a 4% e o ácido benzoico a 4% é útil no tratamento adjuvante da pitiríase versicolor.

O ***hipossulfito de sódio*** a 20% ou 30% é, também, eficaz no tratamento da pitiríase versicolor, devendo ser aplicado topicamente na pele duas vezes ao dia durante três ou quatro semanas. O medicamento deve ser formulado, tendo baixo custo, mas tem a desvantagem do cheiro desagradável.

O ***hipoclorito de sódio*** é, também, um antisséptico fraco que age sobre microrganismos pela liberação do cloro. Sua solução a 0,5% constitui o líquido de Dakin, utilizado no curativo de ferimentos. Esta substância está, atualmente, superada, devido à pequena eficácia e por provocar a dissolução do coágulo sanguíneo, além de poder causar efeitos tóxicos se absorvida por ferimentos extensos. A solução de hipoclorito de sódio a 5,2%, com pequena porção de hidróxido de sódio, constitui a água sanitária, usada como desinfetante.

O ***cobre*** é um mineral com ação bactericida conhecida desde a Antiguidade, agindo especialmente sobre os estafilococos. O sulfato de cobre e o sulfato de zinco são substâncias

antimicrobianas, adstringentes e desodorizantes. A solução aquosa com sulfato de cobre a 1,0 g/litro, sulfato de zinco a 4,0 g/litro, tintura de açafrão com 1,0 g/litro e álcool canforado a 10,0 g/litro constitui a *água de Dalibour*, inventada por Jacques Dalibour, cirurgião do exército de Luís XIV, e utilizada sob a forma de compressas e banhos no tratamento de feridas e eczemas infectados, infecções fúngicas agudas e piodermites.

O ***ácido undecilênico***, o ***ácido propiônico*** e o ***ácido caproico*** são ácidos graxos que exercem ação fungistática sobre dermatófitos, principalmente o primeiro. São empregados no tratamento tópico de micoses superficiais da pele, em apresentações contendo outras substâncias associadas. No tratamento de *tinea pedis*, estas drogas provocam a melhora do processo inflamatório, mas a infecção fúngica persiste apesar do tratamento prolongado. Não têm valor no tratamento da *tinea capitis*. Igualmente, no tratamento do herpes simples labial, o ácido undecilênico é de pequeno valor, não diminuindo o tempo de cicatrização, exceto se for aplicado localmente no início dos pródromos da recorrência da lesão.

O ***permanganato de potássio*** é um agente oxidante que atua como antisséptico pela liberação do oxigênio, havendo oxidação de enzimas celulares. A ação se faz não só sobre microrganismos como também sobre as células do hospedeiro. O permanganato de potássio exerce ação antifúngica e antibacteriana, tendo como principal indicação atual o tratamento de lesões dermatológicas úmidas, sejam feridas infectadas, lesões ulceradas, eczemas e vesículas e bolhas de causa bacteriana, micótica, viral ou alérgica. É utilizado sob a forma de compressas ou banhos das lesões em concentrações a 1/10.000 ou 1/30.000, durante 20 a 30 minutos, duas a três vezes ao dia. O permanganato de potássio é apresentado em pastilhas com 0,1 ou 0,2 g ou em pó, em pequenos envelopes contendo 0,1 g, devendo-se proceder à diluição no momento do uso. Assim, para se obter a diluição 1/30.000, dissolve-se um envelope em três litros de água.

A ***violeta de genciana*** é um corante com ação tóxica celular, utilizado no passado, por via oral, na terapêutica de estrongiloidíase, enterobíase e clonorquíase e, por via tópica, em feridas com infecções bacterianas. É ainda recomendada na profilaxia da transmissão da doença de Chagas, adicionada ao sangue para transfusão em situações de risco, na paroníquia por *Candida*, na concentração de 1% a 2% em álcool a 70º, e em algumas feridas cutâneas úmidas contaminadas por fungos, em solução aquosa a 1% ou 2%. O uso sucessivo da violeta de genciana produz irritação local e dificulta a regeneração tissular, provavelmente por interferência na formação do colágeno. Outro paraefeito na utilização deste corante na pele e na mucosa é uma pigmentação azul duradoura, que pode mascarar a evolução da infecção.

BIBLIOGRAFIA

Antifúngicos em geral

1. Borges M. Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. Rev Infect Dis 1980;2:520-34.
2. Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clin Microbiol Rev 1999;12:501-17.
3. Ghannoum MA, Hossain MA. New investigational antifungal agents for treating invasive fungal infections. Expert Opin Investig Drug 2000;9:1797-813.
4. Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. Antimicrob Agents Chemother 1996;40: 279-91.
5. Graybill JR. Changing strategies for treatment of systemic mycoses. Braz J Infect Dis 2000;4:47-52.
6. Hoepelman I.M., Rinaldi MG (ed). Epidemiology and management of systemic fungal infection. Int J Antimicrob Agents 1996;6:129-81 (coleção de trabalhos).
7. Lacaz CS. Antibióticos. São Paulo: Fundo Edit Procienx, 1965.
8. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection – Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Balckwell Science, 1997.
9. Stevens DA. Current status and future directions of antifungal therapy. Infect Dis Clin Pract 1994;3(Suppl 2):S97-102.
10. Stevens DA, Bennett JE. Antifungal agents. In: Mandell GL et al. col. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 448.
11. Wanke B. Quimioterapia das micoses profundas. Ars Cvrandi 1988;21(10):76-82.
12. Warnock DW. Antifungal drugs. Curr Opin Infect Dis 1990;3:765-69.
13. White TC et al. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev 1998;11:382-402.

Antibióticos antifúngicos

Anfotericina B

1. Adler-Moore JP, Proffit RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of AmBisome, a unilamelar liposomal formulation of amphotericin B. J Liposome Res 1993;3:429-50.
2. Barchiesi F et al. Caspofungin in combination with amphotericin B against *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2546-9.
3. Berman J. Chemotherapy of leishmaniasis: recent advances in the treatment of visceral disease. Curr Opin Infect Dis 1998;11:707-10.
4. Bhode PV et al. Open label, randomised, comparative phase III safety and efficacy study with conventional amphotericin B and liposomal amphotericin B in patients with systemic fungal infection. J Assoc Physicians India 2002;50:662-70.
5. Brajtburg J et al. Amphotericin B: current understandig of mechanisms of action. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:183-88.
6. Brogden RN et al. Amphotericin-B colloidal dispersion. A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis. Drugs 1998;56:365-83.
7. Butler WT. Pharmacology, toxicity and therapeutic usefulness of amphotericin B. JAMA 1966;195:371-75.
8. Cannon JP et al. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. Pharmacotherapy 2001;21:1107-14.
9. Cesaro S et al. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. Eur J Haematol 2004;73:50-5.
10. Chan JC et al. Visceral protothecosis... Successful antifungal therapy. Rev Infect Dis 1990;12:802-07.
11. Christiansen KJ et al. Distribution and activity of amphotericin B in humans. J Infect Dis 1985;152:1037-43.
12. Croft SL et al. Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. J Antimicrob Chemother 1991;28(Suppl B):111-18.
13. Dean JL et al. Use of amphotericin B during pregnancy. Clin Infect Dis 1994;18:364-68.
14. Freire M et al. Efficacy and tolerability of liposomal amphotericina B (Ambisome) in the treatment of visceral leishmaniasis in Brazil. Braz J Infect Dis 1997;1:230-40.
15. Gallis HA et al. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 1990;12:308-29.
16. Gibbs WJ et al. Liposomal amphotericin B: clinical experience and perspectives. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:167-81
17. Herberer R et al. Amphotericin B lipid complex in the management of emerging fungal pathogens. Int J Infect Dis 1997;1(Suppl 1):S42-46.
18. Hiemenz JW. Amphotericin B deoxycholate administered by continuous infusion: does the dosage make a difference? Clin Infect Dis 2003;36:952-3.
19. Lampen JO. Amphotericin B and other polyenic antifungal antibiotics. Am J Clin Path 1969;52:138-46.
20. Lass-Flori C et al. Disseminated infection with Prototheca zopfii after unrelated stem cell transplantation for leukemia. J Clin Microbiol 2004;42:4907-8.
21. Lemke A et al. Amphotericin B. Appl Microbiol Biotechnol 2005;68:151-62.
22. Minari A et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. Transpl Infect Dis 2002;4:195-200.
23. Nachega JB et al. Successful treatment of *Acanthamoeba* rhinosinusitis in a patient with AIDS. AIDS Patient Care STDS 2005;19:621-5.
24. Nivoix Y et al. Combination of caspofungin and an azole or an amphotericin B formulation in invasive fungal infections. J Infect 2006;52:67-74.
25. Nucci M et al. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a radomized trial with cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1445-48.
26. Schwartz S et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. Blood 1999 1;93:3654-61.
27. Subira M et al. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies – a randomized, controlled trial. Eur J Haematol 2004;72(5):342-7.
28. Tiphine M et al. Amphotericin B and its new formulations: pharmacologic characteristics, clinical efficacy, and tolerability. Transpl Infect Dis 1999;1:273-83.
29. Vargas-Zepeda J et al. Successful treatment of *Naegleria fowleri* meningoencephalitis by using intravenous amphotericin B, fluconazole and rifampicin. Arch Med Res 2005;36:83-6.
30. Walsh TJ et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis 1998;26:1383-96.
31. Witorsch P et al. Intraventricular administration of amphotericin B. JAMA 1965;194:699-702.

Nistatina, metpartricina, griseofulvina

1. Abujamra Jr O et al. Tratamento da monilíase vaginal pelo laurilsulfato sódico de metil-partricina. J Bras Ginec 1980;90:163-66.
2. Bruzzese T et al. Partricin methyl ester, a semisynthetic polyene antibiotic. Experientia 1972;28:1515-16.
3. Crounse RG. Human pharmacology of griseofulvin: the effect of fat intake on gastrointestinal absorption. J Invest Dermatol 1961;37:529-33.
4. De Pasquale NP et al. The treatment of angina pectoris with griseofulvin. JAMA 1963;184:421-22.
5. Eggimann P et al. Oral nystatin as antifungal prophylaxis in critically ill patients: an old SDD tool to be renewed? Intensive Care Med 2005;31:1466-68.
6. Epstein WL et al. Griseofulvin levels in stratum corneum. Arch Dermatol 1972;106:344-48.
7. Goldman L et al. Current status of griseofulvin. JAMA 1960;172:532-38.

8. Gonzales-Ochoa A. Griseofulvin in deep mycosis. Ann N Y Acad Sci 1960;89:254-57.
9. Kayder HL et al. The use of nystatin in the treatment of vaginal candidiasis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1957:74:167-69.
10. Middleton RS. The effect of nystatin on the growth of *Candida albicans* during short term tetracycline therapy. Br J Clin Pract 1967;21:179-81.
11. Offner F et al. Liposomal nystatin in patients with invasive aspergillosis refractory to or intolerant of amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4808-12.
12. Pace HR et al. Nystatin in the treatment of monilial and nonmonilial vaginitis. JAMA 1956;162:266-71.
13. Rubin AA, Bloomfield NJ. Coronary vascular effects of griseofulvin. JAMA 1963;185:971-72.
14. Sorrentino L et al. Antiinflamatory properties of griseofulvin. Agents Actions 1977;7:157-62.

Equinocandinas. Caspofungina. Micafungina e anidulafungina

1. Bacak V et al. Candida albicans endocarditis treatment with caspofungin in an HIV-infected patient--case report and review of literature. J Infect. 2006;53(1): e11-14.
2. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. N Engl J Med 2006: 355:1154-59.
3. Carver PL. Micafungin. Ann Pharmacother 2004; 38: 1707-21.
4. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungina: a new echinocandin. Clin Infect Dis 2006;42:1171-8.
5. Cross SA et al. Micafungin: a review of its use in adults for the treatment of invasive and oesophageal candidiasis, and as prophylaxis against Candida infections. Drugs 2008;68(15):2225-55.
6. de la Torre P et al. Anidulafungin: a novel echinocandin for candida infections. Future Microbial 2008; 3:593-601.
7. Del Palacio E. Anidulafungin, a new echinocandin for the treatment of mycosis. Rev Iberamer Micol 2008 25;(2):74-77.
8. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. Lancet 2003;362:1142-51
9. Feldmesser M et al. The effect of echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by Cryptococcus neoformans. J Infect Dis 2000;182:1791-95.
10. Gobernardo M, Cantón E. Anidulafungin. Rev Esp Quimioter 2008;21(2):99-114.
11. Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. Expert Opin Investig Drugs. 2001;10:1545-58.
12. Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. Am J Health Pharm 2001;58:1206-14.
13. Jans J et al. Favorable outcome of neonatal cerebrospinal fluid shunt-associated Candida meningitis with caspofungin. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(5):2391-93.
14. Keating GM, Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. Drigs 2003;63:2235-63.
15. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. Drugs 2001; 61: 1130-31.
16. Long J. New antifungal agents. Additions to the existing armamentarium. (Part 1) Pharmacotherapy Update 2003 may/june;6(3).1-5.
17. McCormack PL, Perry CM. Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. Drugs 2005;65:2049-68.
18. Pfaller MA. Anidulafungin: an echinocandin antifungal. Expert Opin Investig Drugs 2004;13:1183-97.
19. Queiroz-Telles et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. Pediatr Infect Dis 2008;27(9):820-26.
20. Reboli AG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007:356: 2472-82.
21. Slenker AL et al. Two hundred and eleven cases of Candida osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73:89-93
22. Vasquez JA et al. A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis. J Acquir Immune Defic Syndr 2008;48(3) :304-09.
23. Villanueva A et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis 2001;33:1529-35.
24. Walsh IJ. Echinocandins – an advance in the primary treatment of invasive candidiase. N Engl J Med 2002;347:2070-1.
25. Zaas AK, Steinbach WJ. Micafungin: the US perspective. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:183-90.

Azóis antifúngicos

Geral

1. Bodey GP. Azole antifungal agents. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl 1):S161-69.
2. Borges M. Mechanism of action of antifungal drugs, with epecial reference to the imidazole derivatives. Rev Infect Dis 1980;2:520-34.
3. Boucher HW et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. Drugs 2004; 64:1997-2020.
4. Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Engl J Med 1994;330:263-72.
5. Drouhet E, Dupont B. Evolution of antifungal agents: past, present and future. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl 1):S4-14.
6. Ghannoum MA, Hossain MA. New investigational antifungal agents for treating invasive fungal infections. Expert Opin Investig Drugs 2000;9:1797-813.
7. Kale P, Johnson LB. Second-generation azole antifungal agents. Drugs Today (Barc) 2005;41:91-105.
8. Klepser ME et al. Novel triazole antifungal agents. Expert Opin Investig Drugs 2000;9:593-605.
9. Lyman CR, Walsh TJ. Systemically administered antifungal agents. Drugs 1992;44:9-35.
10. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. Clin Microbiol Infect 2004;10(Suppl 1):1-10.

11. Vandeputte P et al. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. Int J Microbiol 2012; 2012:713687.
12. Warnock DW. Antifungal drugs. Curr Opin Infect Dis 1990;3:765-69.

Imidazóis antifúngicos. Cetoconazol

1. Borelly D et al. Ketoconazole an oral antifungal. Postgrad Med J 1979;55:657-61.
2. Cauwenbergh G. Safety aspects of ketoconazole, the most commonly used systemic antifungal. Mycoses 1989;32(Suppl 2):59-63.
3. Cucé LC et al. Treatment of paracoccidioidomycosis with ketoconazole. Rev Inst Med Trop São Paulo 1981;23:82-85.
4. Del Negro G. Ketoconazole in paracoccidoidomycosis. A long-term therapy study with prolonged follow up. Rev Inst Med Trop São Paulo 1982;24:27-39.
5. Graybill JR et al. Ketoconazole therapy for systemic fungal infections. Am Rev Resp Dis 1982;126:171-74.
6. Grillo BM. Tratamento da candidíase vulvovaginal com ketoconazole. J Bras Ginecol 93(2):107-09,1983.
7. Heel RC et al. Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. Drugs 1982;23:1-36.
8. Knapp KM, Flynn PM. Newer treatments for fungal infections. J Support Oncol 2005;3:290-8.
9. Negroni R et al. Ketoconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. Rev Infect Dis 1980;2:643-49.
10. Perfect JR et al. Failure of ketoconazole in cryptococcal meningitis. JAMA 1982;247:3349-51.
11. Restrepo A et al. Ketoconazole: a new drug for the treatment of paracoccidioidomycosis. Rev Infect Dis 1980;2:633-42.
12. Santos MF et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo ketoconazol. An Bras Dermatol 1988;63:443-46.

Clotrimazol, miconazol e outros imidazóis antifúngicos

1. Bakos L et al. Eficácia e tolerância do econazole em micoses superficiais. Rev Bras Med 1984;41:279-82.
2. Belda W et al. Miconazol por via oral no tratamento das dermatofitoses. Rev Bras Clin Terap 1978; 7:309-16.
3. Carrillo-Munoz AJ et al. Sertaconazole: updated review of a topical antifungal agent. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:333-42
4. Castro LCM et al. Nitrato de isoconazol em micoses superficiais: estudo multicêntrico. Anais Bras Dermatol 1988;63:327-32.
5. Clotrimazole (conjunto de trabalhos). Postgrad Med J 1974;50(Suppl 1):3-108.
6. Jevons S et al. Antifungal activity of tioconazole, a new imidazole derivative. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:597-602.
7. Hernandes Molina JM e col. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole and five other antifungal agents against clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida* sp. Mycopathologia 1992;118:15-21.
8. Palacin C et al. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. Int J Gynaecol Obstet 2000;71(Suppl 1):S37-46.
9. Sampaio S et al. Estudo multicêntrico com tioconazol no tratamento da tinea corporis, cruris ou pedis. Rev Bras Med 1987;44:19-23.
10. Stevens DA. Miconazole in the treatment of systemic fungal infections. Am Rev Resp Dis 1977;116:801-06.
11. Waitz JA et al. Chemotherapeutic evaluation of clotrimazole. Appl Microbiol 1971;22:891-98.

Fluconazol

1. Arndt C et al. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid. J Infect Dis 1988;157:178-80.
2. Boulos M. Tratamento pelo fluconazol de pacientes imunocomprometidos com graves infecções fúngicas. Rev Inst Med Trop São Paulo 1993;35:81-87.
3. Brammer KW et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 3):S318-26.
4. Flannery MT et al. Fluconazole in the treatment of hepatosplenic candidiasis. Arch Intern Med 1992; 152:406-08.
5. Galgiani JN. Fluconazole, a new antifungal agent. Ann Intern Med 1990;113:177-79.
6. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review. Drugs 1990;39:877-916.
7. Gupta AK et al. Once weekly fluconazole is effective in children in the treatment of tinea capitis: a prospective, multicentre study. Br J Dermatol 2000;142:965-8.
8. Larsen RA et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994;19:741-45.
9. Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1955-60.
10. Robinson PA et al. Fluconazole for life-threatening fungal infections in patients who cannot be treated with conventional antifungal agents. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 3):S349-63.
11. Saag MS et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1992;326: 83-89.
12. Schwarze R et al. Administration of fluconazole in children below 1 year of age. Mycoses 1999;42:3-16.
13. Thorpe JE et al. Effect of oral antacid administration on the pharmacokinetics of oral fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2032-33.

Itraconazol

1. Amato VS et al. Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: a pilot study. Int J Infect Dis 2000;4:153-57.
2. Broonk W et al. Itraconazole in the treatment of tinea corporis and tinea cruris: comparison of two treatment schedules. Mycoses 1998;41:509-14.

3. Brumer E et al. Paracoccidioidomycosis: an update. Clin Microbiol Rev 1993;6:89-117.
4. Cauwenbergh G et al. Itraconazole in the treatment of human mycoses: review of three years of clinical experience. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl 1):S146-52.
5. Cauwenbergh G (ed.). Clinical use of itraconazole in fungal infection. J Am Acad Dermatol 1990;23:549-614 (coleção de trabalhos).
6. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. J Am Acad Dermatol 1990;23:607-14.
7. Feola D. Rapp RP. Effect of food intake on the bioavailability of itraconazole. Clin Infect Dis 1997;25:344-45.
8. Grant SM, Clissold SP. Itraconazole. A review. Drugs 1989;37:310-44.
9. Hay RJ et al. (ed). First International Symposium on Itraconazole. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl 1):S1-152 (coleção de trabalhos).
10. Negroni R, Arechavala AI. Itraconazole: pharmacokinetics and indications. Arch Med Res 1993;24:387-93.
11. Nucci M et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. Clin Infect Dis 2000;30:300-05.
12. Restrepo A et al. Itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: a preliminary report. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl 1):S51-56.
13. Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1-8.
14. Van Cutsem J et al. Itraconazole, a new triazole that is orally active in aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 1984;26:527-34.

Voriconazol

1. Gothard P, Rogers TR. Voriconazole for serious fungal infections. Int J Clin Pract 2004;58:74-80.
2. Greer ND. Voriconazole: the newest triazole antifungal agent. Proc (bay univ med cent) 2003;16:241-48.
3. Hariprasad SM et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. Arch Ophthalmol 2004;122:42-7.
4. Klepser ME et al. Novel triazole antifungal agents. Expert Opin Investig Drugs 2000;9:593-605.
5. Kofla G, Ruhnke M. Voriconazole: review of a broad spectrum triazole antifungal agent. Expert Opin Pharmacother 2005;6:1215-29.
6. Linares MJ et al. In vitro activity of voriconazole against Prototheca wickerhamii: comparative evaluation of sensititre and NCCLS M27-A2 methods of detection. J Clin Microbiol 2005;43:2520-22.
7. Mondon P et al. Heteroresistance to fluconazole and voriconazole in *Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1856-61.
8. Nesky MA et al. Pseudallescheria boydii brain abscess succesfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis. Clin Infect Dis 2000;31:673-77.
9. Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant candida isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. J Antimicrob Chemother 1998;42:253-56.
10. Poza G et al. Meningitis caused by *Pseudallescheria boydii* treated with voriconazole. Clin Infect Dis 2000;30:981-82.
11. Queiroz-Telle F et al. An open-label comparative study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2007(11);45:1462-69.
12. Reis A et al. Succesfull treatment of ocular invasive mould infection (fusariosis) with the new antifungal agent voriconazole. Br J Ophtalmol 2000;84:932-22.
13. Sabo JA, Abel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. Ann Pharmacother 2000;34: 1032-43.

Outros triazóis. Posaconasol, ravuconazol

1. Alexander BD et al. Posaconazole Posaconazole as salvage therapy in patients with invasive fungal infections after solid organ transplant. Transplantation 2008;86(6):791-96.
2. Arikan S, Rex JH. Ravuconazole. Curr Opin Investig Drugs. 2002;3:555-61.
3. Barchiesi F et al. Interactions of posaconazole and flucytosine against *Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1355-59.
4. Clarck B et al. A case of disseminated histoplasmosis successfully treated with the investigational drug posaconazole. J Infect 2005;51:e177-80.
5. Cornely DA, Maertens J, Winston DJ et al. Posacoconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-59.
6. Cuenca-Estrella M et al. In vitro activity of ravuconazole against 923 clinical isolates of nondermatophyte filamentous fungi. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:5136-8.
7. Diniz LF. et al. Effects of Ravuconazole Treatment on Parasite Load and Immune Response in Dogs Experimentally Infected with Trypanosoma cruzi. Antimicrob Agents Chemother. 2010 : 54(7)2979–2986.
8. Dodds Ashley ES, Alexander BD. Posaconazole. Drugs Today (Barc) 2005;41:393-400.
9. Fonseca AM et al. Terconazol creme 0,8% – tratamento da candidíase vaginal em 5 dias. Rev Bras Med 1988; 45:124.
10. Greenberg RN et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:126-33
11. Hachem RY et al. Posaconazole as salvage treatment of invasive fungal infections in patients with underlying renal impairment. J Antimicr Chemother 2008;62(6):1386-91..
12. Keating GM. Posaconazole. Drugs 2005;65:1553-67.
13. Negroni R et al. Tratamento com posaconazol de casos de cromoblastomicose e micetoma maduromicótico resistentes a outros antifúngicos. Rev Inst Med Trop São Paulo 2005;47(6):339-346.
14. Oliver AC et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007. 356:348-359.

15. Pasqualotto AC et al. Novel triazole antifungal drugs focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. Current Opinion In Investigational Drugs. .2010: 2, 165-174.
16. Pitisuttihum P et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. J Antimicrob Chemother 2005;56:745-55.
17. Raad I et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. Clin Infect Dis .2006:42 (10) 1398–1403.
18. Ruppin mJ et al. Posaconazole concentrations in the central nervours system. J Antimicrob Chemother 2008;62(6):1468-70.
19. Torres HA et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal.Lancet Infect Dis 2005;5:775-85.
20. Tobón, AM et al. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. Clin. infect. Dis.2003.36: 1488-1491.
21. Ullmann AJ et al. Posaconazole or fluconzaole for profilaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 2007;356(4):335-47.
22. Yamazumi T et al. In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of Cryptococcus neoformans. Antimicrob Agents Chemother 2999;44:2883-86.
23. Watt K et al. Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. Curr Drug Metab 2013;14:193-202.

Flucitosina

1. Bennett JE et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1979;301:126-31.
2. De Clercq D et al. Traitment de la chromomicose par l'association 5-fluorocytosine et thiabendazole. Ann Soc Belg Med Trop 1985;65:95-97.
3. Fass RJ, Perkins RL. 5-flurocytosine in the treatment of cryptococcal and candida mycoses. Ann Intern Med 1971;74:535-39.
4. Kauffman CA, Frame PT. Bone-marrow toxicity associated with 5-fluorocytosine therapy. Antimicrob Agents Chemother 1977;11:244-47.
5. Montgomery JZ et al.. Synergism of amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida* species. J Infect Dis 1975;132:82-86.
6. Schonebeck J et al. Pharmacokinetics studies on the oral antimycotic agent 5-fluorocytosine in individuals with normal and impaired kidney function. Chemotherapy 1973;18:321-36.
7. Stamm AM et al. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. Am J Med 1987;83:236-42.
8. Tassel D, Madoff MA. Treatment of *Candida* sepsis and *Cryptococcus meningitis* with 5-fluocytosine. JAMA 1968;206:830-32.
9. Utz JP. Flucytosine. N Engl J Med 1972;28:777-78.
10. Utz JP. Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B J Infect Dis 1975;132:368-73.

Terbinafina

1. Goodfield MJ et al. Treatment of dermatophyte infection of the finger and toe-nails with terbinafine, an orally active fungicidal agent. Br J Dermatol 1989;121:753-57.
2. Jensen JC. Clinical pharmacokinetics of terbinafine. Clin Exp Dermatol 1989;14:110-13.
3. Kagawa S. Clinical efficacy of terbinafine in 629 japanese patients with dermatomycosis. Clin Exp Dermatol 1989;14:114-15.
4. Melloni P et al. New antifungal agents. Europ J Med Chem Chim Therap 1974;9:26-31.
5. Ryder NS. The mechanism of action of terbinafine. Clin Exper Dermatol 1989;14:98-100.
6. Savin R. Successful treatment of chronic tinea pedis with terbinafine. Clin Exper Dermatol 1989;14:116-19.
7. Villars V, Jones TC. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine ("Lamisil") – a new topical and systemic fungicidal drug. Clin Exp Dermatol 1989;14: 124-27.
8. Zaias NJ, Serrano L. Successful treatment of finger *Trichophyton rubrum* onychomycosis with oral terbinafine. Clin Exp Dermatol 1989;14:20-23.

Iodetos

1. Kauffman CA et al. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. Clin Infet Dis 2000;30:684-87.
2. Habt-Gabr E, Walsh W. Cutaneous sporotrichosis: the old idodide treatment remains effective. Clin Microbiol Infect 2000;6:53-55.
3. Medoff G, Kobayyashi GS. Strategies in the treatment of systemic fungal infections. N Engl J Med 1980;302:145-55.
4. Sandhu K, Gupta S. Potassium idodide remains the most effective therapy for cutaneous sporotrichosis. J Dermatolog Treat 2003;14:200-02
5. Utz JP. Quimioterapia das micoses sistêmicas. Clin Med Amer Norte. Janeiro 1982, p. 239-52.
6. Valle AC et al. Esporotricose. In: Tavares W, Marinho LA. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 371.

Quimioterápicos antifúngicos de ação tópica

1. Amato Neto V, Mellone O. Estudo sobre a eficácia da violeta de genciana na profilaxia da transmissão da doença de Chagas em bancos de sangue. Hospital (Rio) 1959;55:343-46.
2. Azulay RD, Santiago CM. Resultado do tratamento das micoses superficiais pelo tolciclato. Rev Bras Clin Terap 1977;6:275-77.
3. Bagatell FK et al. Evaluation of a new antifungal cream ciclopirox olamina 1% in the treatment of cutaneous candidosis. Clin Therap 1085;8:41-44.
4. Bogaerth H et al. Multicentre double-blind clinical trials of ciclopirox olamine cream 1% in the treat-

ment of tinea corporis and tinea cruris. J Int Med Res 1986;14:210-16.
5. Corbett CE, Mauri AC. Estudo geral dos antissépticos e desinfetantes. In: Corbett CE. Elementos de Farmacodinâmica. São Paulo: Procienx, 1964. p. 721.
6. Cucé LC et al. Tolciclate versus miconazole, a double-blind trial in patients with dermatomycosis. J Int Med Res 1980;8:144-47.
7. Cullen SI et al. Treatment of tinea versicolor with a new antifungal agent ciclopirox olamine cream 1%. Clin Ther 1985;7:574-83.
8. Georgopapadakou NH et al. Effect of antifungal agents on lipid biosynthesis and membrane integrity in Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:46-51.
9. Kligman AM et al. Evaluation of ciclopirox olamine cream for the treatment of tinea pedis. Clin Ther 1985;7:409-17.
10. Meunier F et al. In vitro activity of cilofungin in comparison with amphotericin B. J Antimicrob Chemother 1989;24:325-31.
11. Minelli L, Dagher L. Tratamento local das dermatomicoses com tolciclato. Rev Bras Med 1982;39: 524-28.
12. Paschoal LHC. Tolciclato no tratamento das micoses superficiais da infância e adolescência. An Bras Dermatol 1983;58:182-85.
13. Zaug M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycosis and dermatomycosis. Clin Exper Dermatolol 1992;17(Suppl 1):61-70.

Outros Antibióticos e Quimioterápicos

CAPÍTULO 31

ANTIBIÓTICOS

POLIMIXINAS

As polimixinas são antibióticos polipeptídeos extraídos de culturas de bactérias do gênero *Bacillus*. Vários componentes do grupo foram isolados e denominados com letras do alfabeto, mas a maioria é tóxica para uso clínico. Somente as polimixinas B e E têm aplicação prática; esta última é identificada com a colistina ou colimicina.

As polimixinas são bactericidas, e o seu mecanismo de ação consiste na interferência na permeabilidade seletiva da membrana celular. Estes antibióticos se ligam aos constituintes lipoproteicos da membrana e destroem sua barreira osmótica seletiva, da mesma forma como fazem certos detergentes. Com a permeabilidade seletiva alterada e, provavelmente, com as alterações provocadas na respiração celular, a bactéria perde a vitalidade. Estas ações são observadas, principalmente, sobre as bactérias gram-negativas, devido ao maior conteúdo lipídico destes germes. A sensibilidade dos microrganismos às polimixinas aumenta com o maior conteúdo em fosfolipídios de sua membrana citoplasmática. Este fato explica a quase uniforme sensibilidade da *P. aeruginosa* a estes antibióticos, devido à riqueza de fosfolipídios desta bactéria. Esta é, também, a causa da alta neurotoxicidade das polimixinas, devido à sua interação com os neurônios, que são ricos em lipídios. Existe resistência cruzada entre as polimixinas.

As polimixinas são caracterizadas, do ponto de vista antimicrobiano, pela sua ação contra bacilos gram-negativos. Não têm atividade sobre os microrganismos gram-positivos e sua atuação contra os fungos é desprezível. Não são absorvíveis por via oral, necessitando seu emprego por via parenteral para se obter um efeito sistêmico.

As polimixinas B e E apresentam o mesmo espectro antimicrobiano e têm características farmacológicas bastante semelhantes. As duas drogas diferem pela sua constituição química e por suas propriedades tóxicas, julgando-se que a polimixina E seja menos lesiva que a polimixina B.

A ação antimicrobiana das polimixinas pode ser bloqueada por cálcio e magnésio, seja pela reação química destes íons com as drogas, seja pela fixação dos cátions a receptores da parede celular. Este fato pode ter importância na composição de meios de cultura para a realização do antibiograma.

Polimixina B

Caracteres Gerais. Espectro de Ação

A polimixina foi descoberta em 1949 a partir de culturas de bactérias da espécie *Bacillus polymyxa*. É usada, clinicamente, sob a forma de sulfato. Até o meio da década de 1960 era, juntamente com a colistina, a droga de escolha para o tratamento das infecções pela *Pseudomonas aeruginosa*. Com a introdução de novas drogas antipseudomonas, como, por exemplo, a ticarcilina, a ceftazidima e a gentamicina, muito menos tóxicas, a polimixina B tornou-se obsoleta. Atualmente, porém, esta polimixina e a colistina voltaram a interessar os clínicos e cirurgiões, devido ao progressivo isolamento, sobretudo em hospitais, de mi-

crorganismos gram-negativos com resistência aos demais antimicrobianos disponíveis para a prática clínica.

O espectro de ação da polimixina B inclui as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii, Enterobacter, Klebsiella, Escherichia, Haemophilus, Salmonella, Shigella, Pasteurell* e *Vibrio*. O antibiótico não apresenta ação contra *Proteus, Serratia, Neisseria, Brucella, Burkholderia, Providencia* e *Edwardsiella*. Embora vários gêneros bacterianos apresentem sensibilidade à polimixina B, sua grande indicação é dirigida para as infecções por *P. aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. Apesar de sua boa ação, demonstrada *in vitro*, contra os germes gram-negativos, a atividade *in vivo* da polimixina B é menor, especialmente contra *P. aeruginosa*, provavelmente devido à ação antagônica da concentração fisiológica do cálcio do sangue. Além disso, as polimixinas também se ligam a constituintes do pus e exsudatos (polifosfatos, membranas celulares), reduzindo-se sua ação antimicrobiana. Contudo, o índice de cura alcançado com essa droga no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multidrogarresistentes situa-se em torno de 60% a 70%.

Afora sua atividade antibiótica, a polimixina B e outras polimixinas são capazes de neutralizar a ação de endotoxinas e prevenir a coagulação intravascular disseminada, a reação de Schwartzman, a trombocitopenia, a acidose e o choque. Esta ação, provavelmente, resulta da ligação destes antibióticos a receptores de membrana aos quais se fixam as endotoxinas, ou decorre da inativação das toxinas por ligarem-se ao antibiótico. Existem indicações de que a polimixina possa ser um valioso adjuvante na terapia das sepses por bacilos gram-negativos, devido a esta ação neutralizadora de endotoxinas.

A polimixina B é formulada em unidades e em miligramas, correspondendo 1 mg a 10.000 U.

Farmacocinética

A polimixina B não é absorvida por via oral em adultos, podendo ter alguma absorção entérica em recém-nascidos. Por via oral, pode ser utilizada em infecções intestinais causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. A droga é utilizada em aplicação tópica, sob a forma de colírios, pomadas e soluções auriculares e nasais.

Por IM e IV a polimixina B atinge, rapidamente, concentração sanguínea, eliminando-se ao final de 6 a 12 horas. Sua vida-média no soro varia de 4 a 6 horas. A droga difunde-se em cavidades serosas e é absorvida quando aplicada na cavidade peritoneal. Não atravessa a barreira meníngea, nem passa para o humor aquoso, mesmo quando tais órgãos estão inflamados. Sua eliminação por via renal é mínima (inferior a 1% da dose administrada), eliminando-se por mecanismos extrarrenais. Atravessa a barreira placentária, atingindo concentração no feto e no líquido amniótico superior a 20% da presente no sangue materno.

As polimixinas fixam-se a membranas celulares do organismo, permanecendo em concentrações nos tecidos por tempo mais prolongado que no sangue. Desta maneira, estes fármacos são organodepositários, ligando-se, principalmente, a músculos, coração, fígado e pulmões, por cerca de 72 horas. A polimixina B liga-se às proteínas do soro em cerca de 70%.

Interações Medicamentosas

As polimixinas potencializam e têm potencializada a ação nefrotóxica pelos aminoglicosídeos. Devido à sua ação bloqueadora neuromuscular, potencializam o efeito dos relaxantes musculares cirúrgicos, devendo-se estar atento para a paralisia respiratória pós-anestésica quando estes medicamentos são usados no doente cirúrgico.

Sinergismo de ação pode ser observado entre as polimixinas e os antibióticos beta-lactâmicos, a rifampicina e a associação sulfametoxazol com trimetoprima.

Indicações Clínicas e Doses

A polimixina B está indicada, principalmente, no ambiente hospitalar, no tratamento de pneumonias, sepses, pielonefrites e outras infecções causadas por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e outros bacilos gram-negativos que se mostram resistentes a outros

antibióticos ativos. É utilizada por via IM, na dose de 1,5 a 3 mg/kg/dia (15.000 a 30.000 U/kg/dia), fracionando-se a dose de 12/12 horas. A droga pode ser utilizada por via IV, devendo ser dissolvida em soro glicosado e aplicada gota a gota na veia, seja de maneira contínua, ou em gotejamento por período de uma ou duas horas a cada 12 horas. Nas meningoencefalites por *P. aeruginosa*, é aplicada por via intrarraquiana, na dose de 5 mg, em adultos (2 mg, em crianças), uma vez ao dia, diariamente, por três a quatro dias, e, depois, em dias alternados, mantida por mais duas semanas após as culturas do liquor ficarem negativas. Atualmente, com a introdução de novos agentes antipseudomonas, esta administração é pouco empregada.

Em pacientes com pneumonias hospitalares causadas por bacilos gram-negativos multirresistentes, a polimixina B pode ser utilizada sob a forma de aerossol, na dose de 500.000 U, de 12/12 horas, juntamente com um agonista beta-2 (salbutamol, fenoterol e outros). Eventualmente, em pacientes com infecções graves por *Pseudomonas aeruginosa* e por *Acinetobacter baumannii*, a associação da polimixina B com a rifampicina (10 mg/kg a cada 12 horas) tem efeito sinérgico, propiciando melhor índice de cura.

A polimixina B deve ter sua dose reduzida nos pacientes com insuficiência renal, evitando-se, assim, o acúmulo tóxico. Em pacientes com oligúria (30% do normal), a droga é utilizada na dose de 2,5 mg/kg no primeiro dia e, a seguir, 1 mg/kg/dia a cada dois ou três dias; em pacientes com anúria, o intervalo desta dose será de cinco a sete dias. A hemodiálise não remove a droga do sangue, mas a diálise peritoneal retira cerca de 1 mg por hora.

O uso tópico da polimixina B é indicado na otite externa e em infecções da conjuntiva ocular e da córnea, e na profilaxia de infecções urinárias quando necessária a cateterização uretral. O uso tópico da polimixina B sob a forma de gotas auriculares não deve ser realizado em pacientes com ruptura da membrana timpânica, devido ao risco de lesão direta do órgão auditivo. Por via oral, nas infecções por *E. coli* enteropatogênica, a polimixina B é usada na dose de 15 a 20 mg/kg/dia, dividida de 8/8 horas.

Efeitos Adversos

A polimixina B é altamente nefrotóxica e neurotóxica. A nefrotoxicidade se manifesta clinicamente por proteinúria, cilindrúria, hematúria, uremia e oligúria. É reversível se a dose é diminuída ou se a droga é suspensa às primeiras manifestações do problema tóxico. A neurotoxicidade se manifesta por parestesias, tonteiras, fraqueza muscular, ataxia, sensação de formigamento ao redor da boca (parestesia circum-oral) e distúrbios da sensibilidade. Estes efeitos tóxicos estão relacionados à dose utilizada, estando quase sempre presentes quando a concentração sérica é superior a 5 mcg/ml. A neurotoxicidade pode manifestar-se por bloqueio neuromuscular e causar apneia, sobretudo quando usada por via intraperitoneal, em pacientes submetidos à anestesia. Os efeitos tóxicos são mais frequentes em indivíduos obesos; por isso, a dose do antibiótico deve ser calculada de acordo com o peso ideal e não pelo peso real do enfermo, considerando que a droga é muito lipofílica.

Como todos os antibióticos, a polimixina B pode causar fenômenos alérgicos (erupções, urticária, febre) e superinfecções, embora tais ocorrências não sejam comuns. A droga é muito irritante, provocando, na maioria dos pacientes, dor de certa intensidade ao nível da injeção intramuscular. A polimixina pode causar hiponatremia, hipocloremia e hipocalemia.

Disponibilidade da Droga

A polimixina B é comercializada em apresentação genérica (Sulfato de Polimixina B[G]), em frasco-ampola com 500 mg. É disponível em medicamentos para uso tópico, sob a forma de colírios e pomadas oftalmológicas, soluções otológicas, cremes ginecológicos em associação com outros antibióticos tópicos e corticoides.

Colistina

A colistina, ou colimicina, é identificada com a polimixina E, descoberta em 1950, a partir de culturas do *Bacillus colistinus*. É apresentada sob a forma de sulfato e de metanossulfonato, conhecido como colistimetato; este

é referido como um sal menos tóxico do que o sulfato e preferido para a administração por via parenteral. A colistina apresenta o mesmo espectro de ação e as mesmas indicações clínicas da polimixina B. É usada por via IM ou IV nas infecções sistêmicas, pois não é absorvida por via oral. Sua vida-média no soro varia de 1,5 a 8 horas. Distribui-se de maneira semelhante à polimixina B, e é também pobre sua passagem para o liquor. Atravessa a placenta, dando concentração no feto semelhante à materna. Não é detectada no líquido amniótico. Pequena quantidade (18%) é eliminada no leite materno. É excretada por via renal. O colistimetato liga-se às proteínas do soro em menos de 10%.

Quando possível, a colistina é usada em preferência à polimixina B, devido ao seu menor efeito irritante no local da injeção, bem como aos efeitos tóxicos sistêmicos serem menos intensos, embora presentes na maioria dos pacientes que a utilizam. Os paraefeitos são os mesmos vistos para a polimixina B.

Devido ao seu efeito altamente irritante, o sulfato de colistina é mais recomendado para uso tópico ou por via oral para o tratamento de infecções intestinais por bacilos gram-negativos. Na atualidade, o sulfato de colistina também vem sendo utilizado, em associação com a gentamicina ou a tobramicina e mais a anfotericina B ou a nistatina, por via oral, para promover a descontaminação seletiva do tubo digestivo em pacientes com neutropenia ou os admitidos em unidades de tratamento intensivo, conforme mencionado no Capítulo sobre o uso profilático dos antibióticos.

O colistimetato, como sal sódico, é o mais empregado por via sistêmica, com melhor tolerabilidade em injeções intramusculares. Esta droga não tem atividade antimicrobiana, mas sofre hidrólise nos tecidos, liberando a colistina ativa. Quando administrado por via intravenosa rápida, o colistimetato pode não produzir níveis adequados de colistina livre nos tecidos, porque sua eliminação renal pode ocorrer antes de ter havido sua hidrólise. O colistimetato não deve ser administrado por via intratecal, por conter timerosal e outras substâncias irritantes químicas.

O colistimetato é apresentado em diversos países em ampolas contendo 150 mg de base de colistina. Cada 1 mg de colistimetato sódico corresponde a 12.500 UI. É recomendado na dose de 4 a 6 mg/kg/dia, por via IM ou IV, fracionado a cada oito ou 12 horas. Por via oral, nas enterites, o sulfato de colistina é administrado na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, fracionado de 6/6 ou 8/8 horas. Esta droga não deve ser dada a recém-nascidos por via oral, devido à sua maior absorção pela mucosa digestiva nestas crianças. Em pacientes com meningite e ventriculite causadas por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* resistentes às carbapenemas, o colistimetato pode ser administrado por via intraventricular, na dose de 5 mg a cada 12 horas, diluídos em 5 ml de solução salina. Antes da injeção da droga, devem ser removidos 5 ml de liquor.

Da mesma maneira que a polimixina B, o colistimetato pode ser administrado sob a forma de aerossol (30 mg a cada 12 horas) em pacientes com infecções respiratórias baixas causadas por bacilos gram-negativos multirresistentes e, por via IV, associado com rifampicina nas infecções sistêmicas pelos mesmos tipos de microrganismos.

Para a descontaminação seletiva do intestino, pode ser utilizada a associação de sulfato de colistina (2 milhões de unidades) com tobramicina (80 mg) ou gentamicina (80 mg) e mais anfotericina B (500 mg) ou nistatina (2 milhões de U), por via oral, a cada 4 ou 6 horas. Além da via oral, nesta indicação emprega-se uma pasta contendo os mesmos antibióticos na concentração a 2% nas mucosas da boca, nariz, faringe, ânus e vagina, repetida quatro vezes ao dia.

A colistina já foi apresentada em nosso país para uso sistêmico sob a forma de sulfato, associado a um anestésico local, e para uso oral, sob a forma de sulfato puro. Atualmente, sua produção foi suspensa, e não está mais disponível em produtos comerciais. O colistimetato é fabricado no exterior, podendo ser obtido através de empresas de importação de medicamentos. Para seu emprego por via oral ou em pasta junto a outros antimicrobianos para a descontaminação seletiva do intestino, o medicamento deve ser formulado para o preparo em drogarias de manipulação.

AVERMECTINAS

A avermectina é um antibiótico complexo com ação anti-helmínitca, produzido pelo *Streptomyces avermetilis*, descoberto em 1979. São constituídos quimicamente por lactonas macrocíclicas, e da avermectina B_1 foi obtido um derivado, a ivermectina, que apresenta maior ação contra vermes.

A descoberta da ivermectina e sua introdução em 1980 constituíram um grande progresso terapêutico em medicina veterinária, por ser um agente antiparasitário capaz de agir contra nematódeos e artrópodes parasitas de bovinos, equinos, suínos e cães, em dose única ou repetida mensalmente. A droga é eliminada pelas fezes dos animais e tem ação residual, impedindo o desenvolvimento de insetos e outros artrópodes no estrume depositado no solo. Em helmintíases intestinais e extraintestinais de animais, destacou-se por sua ação em concentrações extremamente baixas, boa tolerância e ausência de efeitos colaterais em doses terapêuticas. Além de sua ação contra vermes, foi verificado que a ivermectina atua também contra artrópodes, causando a morte ou a paralisia da postura de ovos de triatomíneos, carrapatos e moscas que se alimentam do sangue de animais que receberam o fármaco.

Ivermectina

Caracteres Gerais. Espectro e Mecanismo de Ação

A ivermectina é um antibiótico anti-helmíntico que atua principalmente sobre as formas imaturas de nematódeos. Exerce alguma ação contra os nematódeos adultos, mas não age contra trematódeos. Tem, também, notável ação contra artrópodes. O modo de ação antiparasitária da ivermectina aparentemente reside na inibição da atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA) como mediador na neurotransmissão. Os artrópodes e helmintos utilizam o GABA como principal neurotransmissor e sua inibição conduz à paralisia e morte do parasita. Seu uso clínico iniciou-se na medicina veterinária e, atualmente, tem indicação precisa em situações clínicas em humanos.

A introdução da ivermectina em medicina humana ocorreu em 1981, ao ser verificada sua eficácia no tratamento da oncocercose. Posteriormente, foi demonstrada a ação do medicamento contra outras helmintíases humanas, com índices de cura na ascaridíase próximos a 100%, e na estrongiloidíase, tricuríase e enterobíase em torno de 90%. É pequena sua eficácia na ancilostomíase e na necatoríase, de menos de 50%.

Farmacocinética

A ivermectina é administrada por via oral e parenteral. Em seres humanos, a droga é bem absorvida por via oral, atingindo níveis sanguíneos em quatro horas. Liga-se às proteínas séricas e distribui-se pelos tecidos, ocorrendo esta distribuição em sua maior parte como droga natural e em pequena parte como um metabólito hidroximetilado. Sofre concentração e deposição principalmente no fígado e no tecido adiposo. Sua principal via de eliminação é através das fezes, somente pequena quantidade sendo excretada na urina.

Indicações Clínicas e Doses

A ação anti-helmíntica mais notável da ivermectina manifesta-se nas filarioses, agindo contra *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Mansonella perstans*, *Mansonella streptocerca* e *Mansonella ozzardi*. Em sua indicação no tratamento da oncocercose, a ivermectina superou a dietilcarbamazina, mudando radicalmente o prognóstico da doença. A droga provoca a redução da densidade de microfilárias na pele em níveis próximos a zero, poucos dias após a administração de uma única dose, permanecendo este efeito durante pelo menos seis meses. Nesta filariose, a ivermectina vem sendo utilizada para o tratamento de massa em países da África, administrada em doses anuais. Há a necessidade de tratamentos repetidos, uma vez que a droga age contra as larvas (microfilárias), mas tem pequena ação contra os vermes adultos. No entanto, impede a saída das larvas do útero das fêmeas. Nos pacientes com acometimento ocular, a ivermectina não tem provocado o agravamento das lesões, como é observado com o

uso da dietilcarbamazina. É recomendado que, nos casos de oncocercose ocular, a ivermectina seja readministrada a cada seis meses.

A ivermectina também provoca rápida diminuição no número de microfilárias de *Loa loa* e de *Wuchereria bancrofti*, tornando-se praticamente não identificável a presença dos vermes sete a 30 dias após a administração de uma única dose por via oral. Nas infecções por *Mansonella perstans*, a redução das microfilárias é menos notável, atingindo somente cerca de 60%. Assim como ocorre na oncocercose, é necessária a repetição do tratamento nestas filarioses, recomendando-se, porém, a administração da droga a cada seis meses. Nas infecções por *M. streptocerca* e *M. ozzardi*, o tratamento com dose única da ivermectina é habitualmente suficiente.

Como já mencionado, nas helmintíases intestinais humanas (ascaridíase, tricuríase, estrongiloidíase e enterobíase), a ivermectina oferece índices de cura elevados com o emprego de uma única dose. Ademais, nos casos em que não ocorreu a erradicação do helminto, observa-se notável redução na postura de ovos ou na eliminação de larvas. O mesmo é observado nas infecções por ancilostomídeos, em que a erradicação só é conseguida em 20% a 50% dos casos tratados; porém, nos pacientes não curados é observada importante redução na contagem de ovos nas fezes.

A ivermectina é também eficaz no tratamento da larva *migrans* cutânea, com índice de cura de 77% com uma única dose e atingindo 97% com a repetição da dose. É desconhecida sua eficácia na larva *migrans* visceral causada por larvas de *Toxocara*. No entanto, a ivermectina revelou-se ativa no tratamento da lagoquilascaríase humana, uma vez que a droga impede a embriogênese dos ovos do *Lagochilascaris minor*. Nesta infecção, é recomendado o emprego de doses do medicamento repetidas semanalmente, durante seis a 10 semanas.

Em medicina humana, além das infecções por helmintos, a ivermectina é também utilizada na terapia da escabiose e da pediculose. Na infestação por *Sarcoptes scabiei*, a droga é bastante eficaz, apresentando índice de cura entre 80% e 100%. Mesmo em pacientes com sarna crostosa ou sarna norueguesa, este antibiótico mostra elevada eficácia, mas é recomendável a administração de doses repetidas, considerando a possibilidade de reinfestação. Igualmente, na pediculose, a ivermectina apresenta elevada eficácia, utilizada em regime de duas doses, por via oral, com intervalo de 10 dias entre as doses.

A ivermectina é utilizada por via oral em doses e esquemas de tratamento variáveis. Na ascaridíase, enterobíase e tricuríase é administrada na dose única de 50 a 100 microgramas por quilograma de peso (mcg/kg). Adultos com 50 a 65 kg recebem 6 mg. Na estrongiloidíase, os melhores resultados são obtidos com a dose de 150 a 200 mcg/kgl (12 mg, em adultos), recomendando-se a mesma dose para a ancilostomíase e necatoríase. Em pacientes com AIDS e estrongiloidíase, é indicado o tratamento com três ou quatro doses repetidas de 200 mcg/kg em intervalos de cinco dias.

Na filariose por *W. bancrofti*, a dose é de 100 a 150 mcg/kg, repetida a cada seis meses. Nas infecções por *Onchocerca volvulus*, é indicada a dose de 150 a 200 mcg/kg, repetida anualmente, mantida durante 15 a 20 anos, que é o tempo de sobrevida dos vermes adultos. Nas infecções por *Loa loa*, indica-se a dose de 200 mcg/kg, repetida semestralmente. Nas infecções por *M. streptocerca* e *M. ozzardi*, é recomendada a dose única de 150 mcg/kg. As infecções por *M. perstans* respondem mal ao tratamento com ivermectina, mas pode ser tentada a dose de 200 mcg/kg.

Em pacientes com escabiose, pediculose e larva *migrans* cutânea, recomenda-se a dose de 200 mcg/kg, podendo ser necessária a repetição da dose 10 dias após. Na lagoquilascaríase, a droga é utilizada na dose de 300 mcg/kg, repetida semanalmente por seis a 10 semanas. Ressalte-se que a dose da ivermectina é calculada em microgramas, tal a sua atividade contra os vermes sensíveis.

Efeitos Adversos

A ivermectina habitualmente é bem tolerada nas helmintíases intestinais. Efeitos adversos são observados em até 50% dos pacientes com filarioses, manifestados, sobretudo, por prurido, mialgias, artralgias, edema de face e membros, cefaleia, erupção urticariforme, febre e eosinofilia. Tais reações surgem um a 25

dias após a tomada da droga. Estes efeitos resultam da lenta destruição dos parasitas e, em geral, são de pequena monta; podem, porém, ser mais intensos em indivíduos com infecções maciças. Nestes casos, indica-se o uso de anti-histamínicos e, eventualmente, corticosteroides. A ivermectina já foi usada em gestantes, não tendo causado efeitos nocivos para o desenvolvimento da gravidez nem para os fetos e recém-nascidos.

Disponibilidade da Droga

A ivermectina é disponível no Brasil para uso veterinário e humano. Para uso humano, faz parte da RENAME, indicada para o tratamento de filarioses. É comercializada na especialidade farmacêutica de referência Revectina® (Solvay Farma), em comprimidos com 6 mg.

DERIVADOS DO ÁCIDO FOSFÔNICO

Esta classe de antibióticos originais possui características químicas específicas, sem partilhar similaridade com outras drogas. A fosfomicina é o representante da classe em uso clínico, da qual foi obtido um análogo, a fosmidomicina, desprovido de valor na prática clínica.

Fosfomicina

Caracteres Gerais. Mecanismo e Espectro de Ação

A fosfomicina, ou fosfonomicina, foi descoberta a partir de culturas de uma cepa do *Streptomyces fradiae* e introduzida em 1969. O conhecimento de sua estrutura química permitiu que a droga pudesse ser obtida por síntese laboratorial, método que é atualmente empregado para a sua produção. É apresentada sob a forma de sal cálcico, para uso por via oral, e como sal dissódico, para emprego por via parenteral. Cada 1 grama da fosfomicina sódica contém 14,5 mEq (0,33 g) de sódio. Posteriormente, foi desenvolvida a fosfomicina trometamol, um novo sal da fosfomicina resultante de sua ligação com a trometamina e que apresenta melhor absorção por via oral do que o sal cálcico.

A fosfomicina é um antibiótico de ação bactericida sobre os microrganismos sensíveis. Sua atividade resulta da inibição da síntese da parede celular dos germes em reprodução, provocando sua lise osmótica. Em nível molecular, sabe-se que a droga inibe um dos primeiros estágios da síntese do peptidoglicano da parede bacteriana, interagindo competitivamente com a enzima piruvil-transferase, à qual se liga e inibe irreversivelmente. Esta enzima é responsável pela formação do nucleotídeo derivado do ácido murâmico, que constitui a parede celular. Por ser um análogo estrutural do fosfoenilpiruvato, a fosfomicina liga-se à enzima, bloqueando desta maneira o início da síntese da parede celular. Para poder exercer sua atividade no interior da célula, a fosfomicina é transportada através das membranas celulares por um mecanismo de transporte que envolve a participação de glicerofosfatos ou de hexose-fosfatos. A lise bacteriana com a fosfomicina é bastante rápida, observando-se esferoplastos e células lisadas com a exposição dos microrganismos ao antibiótico durante 30 minutos.

A fosfomicina é ativa sobre as bactérias gram-positivas e gram-negativas, porém de maneira não uniforme. Entre os cocos gram-positivos é bastante ativa contra estafilococos, inclusive os produtores de penicilinase, mas tem pequena potência antimicrobiana contra os estreptococos dos grupos A e B e pneumococos. Não age contra o enterococo, nem contra o bacilo diftérico. Também não é ativa contra os microrganismos anaeróbios. Sua ação contra neissérias só é observada em concentrações elevadas. Em relação aos bacilos gram-negativos, a fosfomicina é ativa contra as enterobactérias dos gêneros *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* e *Citrobacter*. Apresenta atividade variável contra os *Proteus* indol-positivos, *Klebsiella* e *Serratia*. É bastante ativa contra o *Haemophilus influenzae*. Contra a *Pseudomonas aeruginosa* a atividade é variável, de acordo com a cepa isolada. Não tem ação contra clamídias, micoplasmas, micobactérias e brucelas.

Resistência

A resistência adquirida à fosfomicina é, principalmente, de natureza cromossômica,

resultante do fenômeno da mutação. Os mutantes resistentes apresentam alterações no sistema de transporte para a droga. A resistência mutacional se manifesta, com alguma frequência, no curso da terapêutica com este antibiótico. Mais recentemente, foi evidenciada a possibilidade de resistência adquirida por meio de plasmídios em algumas cepas de *Serratia* e de *E. coli*. O mecanismo bioquímico dessa resistência possivelmente se deve à destruição enzimática da droga.

Farmacocinética e Metabolismo

Absorção

A fosfomicina, sob a forma de sal de cálcio, é utilizada para a administração por via oral. No entanto, a absorção por esta via é pequena, e corresponde a cerca de 1/3 da dose administrada, apresentando uma biodisponibilidade de 30% a 40%. Sob a forma de fosfomicina trometamol, a absorção por via oral é maior, e a biodisponibilidade atinge cerca de 50%. Os alimentos interferem, significativamente, na absorção da fosfomicina trometamol, reduzindo a concentração sérica em cerca de 50% comparativamente à administração em jejum. Pelo exposto, verifica-se que a administração da fosfomicina por via oral resulta em níveis séricos baixos, insuficientes para a droga agir contra diversos microrganismos causadores de infecção sistêmica, e só é útil para o tratamento de infecções urinárias e de gastroenterocolites agudas. Por via oral, a droga deve ser administrada em doses repetidas a cada quatro ou seis horas para serem mantidos níveis sistêmicos adequados para a sua ação antimicrobiana.

Difusão e Metabolismo

Devido ao seu pequeno peso molecular e alta solubilidade, bem como ao fato de não se ligar às proteínas do sangue, a fosfomicina difunde-se amplamente pelos líquidos e tecidos orgânicos, com uma meia-vida plasmática de aproximadamente 1½ hora. Administrada por via parenteral, atinge elevadas concentrações nas secreções brônquicas, bile, pus, líquido pleural, urina e linfa. Concentra-se, adequadamente, na próstata, em ossos e no humor aquoso. Atravessa a barreira placentária, dando concentrações terapêuticas no feto e no líquido amniótico, semelhantes às existentes no sangue materno. Difunde-se, facilmente, pela barreira hematoencefálica, atingindo concentrações no liquor mesmo na ausência de inflamação meníngea. Em pacientes com meningoencefalites, os níveis no líquido cefalorraquidiano correspondem a 20% a 50% dos existentes no sangue. Pequena quantidade, cerca de 7% da concentração sanguínea, aparece no leite materno. Quando administrada por via oral, a droga provoca elevada concentração nas fezes, uma vez que 50% a 70% da dose não são absorvidos. A fosfomicina não é metabolizada, eliminando-se por via renal sob forma natural, ativa.

Excreção

A excreção da fosfomicina é realizada, principalmente, por via urinária, por filtração glomerular. Cerca de 85% da dose administrada por via parenteral eliminam-se em 12 horas. A droga atinge elevada concentração na urina, mesmo quando dada por via oral, sobretudo sob a forma da fosfomicina trometamol. Este sal é capaz de manter níveis urinários ativos por cerca de 48 horas, o que justifica sua eficácia em dose única, na terapêutica de infecções urinárias causadas por germes sensíveis.

Nos pacientes com insuficiência renal, a administração do fármaco por via intravenosa deve ser ajustada de acordo com o grau da insuficiência. A fosfomicina é dialisável por hemodiálise e diálise peritoneal em 70% a 80%.

Interações Medicamentosas

A fosfomicina tem ação sinérgica com os antibióticos penicilínicos e cefalosporínicos e com os aminoglicosídeos e o cloranfenicol. Seu emprego por via intravenosa, associado com a oxacilina, tem sido recomendado na terapêutica de meningites estafilocócicas. A associação com a gentamicina e outros aminoglicosídeos ativos é indicada nas infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. Nas infecções sistêmicas por *Salmonella*, a droga pode ser utilizada com o cloranfenicol ou a ampicilina. Este uso associado não só tem efeito sinérgico contra os

microrganismos, como retarda o surgimento de resistência à fosfomicina. A fosfomicina é compatível no mesmo frasco de solução com ampicilina, carbenicilina, cefalotina, cloranfenicol, tianfenicol, gentamicina e heparina.

Indicações Clínicas e Doses

A fosfomicina constitui uma opção medicamentosa para o tratamento de infecções estafilocócicas e por bacilos gram-negativos. Tem sido utilizada com resultados satisfatórios em infecções urinárias, pulmonares e intestinais, osteomielites, meningoencefalites e sepses causadas por microrganismos sensíveis. Sua principal indicação são as infecções estafilocócicas, especialmente as meningoencefalites, artrites e osteomielites causadas por este patógeno, e as meningites causadas por bacilos gram-negativos, em especial as causadas por coliformes e salmonelas. Pode ser útil em associação com a gentamicina ou a amicacina, no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

É, em geral, eficaz na terapêutica de infecções urinárias, mesmo com o uso por via oral. Nesta indicação, a apresentação da fosfomicina trometamol mostra-se eficaz em mais de 95% das infecções urinárias baixas não complicadas, na dose única de 3 g (cerca de 6 g do sal), por via oral, administrados preferentemente fora da alimentação. Por via oral, esse fármaco é, também, útil no tratamento de gastroenterocolites agudas causadas por *E. coli*, salmonelas e shigelas.

A fosfomicina tem ação terapêutica na uretrite gonocócica, mas somente com o uso parenteral. É baixa a sua eficácia em infecções respiratórias e meníngeas por pneumococo, mas é ativa nas infecções prostáticas por estafilococos e bacilos gram-negativos. Não é adequada para o tratamento de endoftalmites.

Considerando sua atividade sinérgica com outros antimicrobianos e a rapidez com que são selecionados germes resistentes à sua ação, a fosfomicina é, em geral, recomendada em associação com outros antibióticos ativos contra o microrganismo infectante.

Por via oral, no tratamento de infecções intestinais, a fosfomicina é empregada na dose de 100 mg/kg/dia, fracionada de 6/6 ou 8/8 horas. Adultos, em geral, recebem de 3 a 4 g diários, fracionados em três ou quatro tomadas.

Por via parenteral, a fosfomicina é usada na dose de 100 a 200 mg/kg/dia, preferentemente por via IV, diluídos em solução glicosada a 5%, fracionados de 4/4 ou 6/6 horas. Não se recomenda a administração por via IM, devido à alta osmolaridade da apresentação injetável. Também não se recomenda a dissolução da fosfomicina intravenosa em solução salina, a fim de evitar a sobrecarga de sódio, tendo em vista que o medicamento é formulado sob a forma de sal sódico com 14,5 mEq de sódio por grama. Em adultos, com infecções agudas graves, como as sepses, meningites, endocardites e osteomielites, a fosfomicina é utilizada em doses de 12 a 16 g por dia, fracionados a cada oito ou seis horas. Nos recém-nascidos, a dose é de 200 mg/kg/dia, fracionados a cada oito horas. Na uretrite gonocócica aguda, é empregada em quatro doses de 2 g, administrados por via IM ou IV, com intervalos de oito horas.

Efeitos Adversos

A fosfomicina não é uma substância tóxica, nem mostrou propriedades teratogênicas. Por via oral, é muito bem tolerada, podendo causar diarreia nos tratamentos prolongados. Por via IM, é muito dolorosa, motivo pelo qual a apresentação comercial contém um anestésico local. Para uso IV, as soluções de fosfomicina aplicadas em gotejamento lento são bem toleradas. Podem ocorrer flebites e dor quando se injeta o antibiótico diretamente na veia. Deve-se lembrar que o medicamento contém 14,5 mEq de sódio em cada grama, podendo causar hipernatremia. Em pacientes cardíacos, pode determinar edema e elevação da tensão arterial. Por ser um ácido fraco, a fosfomicina pode agir ao nível do rim, aumentando a eliminação de potássio e causando hipopotassemia. Fenômenos alérgicos são muito raros com o uso deste antibiótico.

Disponibilidade da Droga

A fosfomicina já foi apresentada no Brasil em cápsulas e suspensão para uso oral e ampolas para uso IV. Essas apresentações deixaram

de ser produzidas no Brasil, mas são disponíveis em outros países. Atualmente, este antibiótico só é disponível entre nós sob a forma de fosfomicina trometamol na especialidade farmacêutica Monuril® (Zambon), em envelopes contendo 3 g do antibiótico em pó, para o tratamento de infecções urinárias baixas não complicadas.

ANTIBIÓTICOS DE AÇÃO TÓPICA

Tirotricina

A tirotricina é um antibiótico complexo, polipeptídico, isolado de culturas do *Bacillus brevis*, em 1939. É formada por dois grupos de substâncias, tirocidinas e gramicidinas, as últimas com maior atividade antibacteriana. Tem ação bactericida sobre os cocos gram-positivos e gram-negativos. Seu mecanismo de ação bactericida resulta de alteração na membrana citoplasmática das células, criando canais que levam à perda de ions e à rápida morte celular. Não sofre absorção oral. Por via parenteral, é nefrotóxica, miocardiotóxica e hemolítica. A ação tóxica resulta de sua ligação às células orgânicas, causando a mesma alteração observada nas células bacterianas.

Devido à sua elevada toxicidade, a tirotricina é utilizada, somente, em aplicação tópica, sob a forma de colírios, pomadas e cremes, no tratamento de conjuntivites bacterianas, piodermites e feridas infectadas. Devido à sua notável atividade contra *Staphylococcus aureus*, mesmo os resistentes à meticilina e à mupirocina, a tirotricina em aplicação tópica pode ser um agente adequado para o combate e a prevenção da colonização da pele e mucosas por este microrganismo. Em uso tópico, provoca poucos efeitos colaterais, caracterizados por irritação local e problemas alérgicos. A tirotricina é disponível em vários medicamentos para uso tópico, associada a outros fármacos.

Bacitracina

A bacitracina é, também, um antibiótico complexo formado por vários componentes denominados por letras do alfabeto, sendo a mais ativa a bacitracina A. É obtida de culturas de *Bacillus licheniformis* e sua descoberta foi comunicada em 1945. É um antibiótico bactericida, ativo essencialmente contra cocos e bacilos gram-positivos e cocos gram-negativos. É ativa, inclusive, contra os estafilococos oxacilinorresistentes e os enterococos e clostrídios e mostra-se eficaz no combate à *Entamoeba histolytica*. É dosada em unidades internacionais, correspondendo cada 1 mg a 30 a 50 UI. Não é absorvida por via oral, e por via parenteral é altamente nefrotóxica. A bacitracina já foi utilizada, por via oral, na terapêutica da colite amebiana e, por via parenteral, no tratamento de infecções sistêmicas. Entretanto, devido à sua nefrotoxicidade, só é empregada atualmente por via tópica, sob a forma de pomadas e cremes, no tratamento de piodermites, feridas e úlceras da pele infectadas, conjuntivites e otite externa e na erradicação do estafilococo em portadores nasais. Os efeitos colaterais possíveis de ocorrer com o uso local são, sobretudo, de natureza alérgica, já que a droga é pouco irritante em aplicação tópica. Como para a tirotricina, vários produtos comerciais apresentam a bacitracina associada para uso tópico.

Fucidina

A fucidina é o sal sódico do ácido fusídico, antibiótico descrito em 1962, produzido a partir de culturas do *Fusidium coccineum*. O ácido fusídico tem uma estrutura esteroide, mas não exerce ação esteroide no homem. É pouco solúvel na água, mas a fucidina, seu sal sódico, é bastante solúvel, e é a forma empregada em terapêutica humana. A droga é ativa somente contra as bactérias gram-positivas e neisserias. Sua maior utilidade consiste no combate ao estafilococo, pois é ativa mesmo contra os estafilococos resistentes à penicilina. Entretanto, seu uso provoca o desenvolvimento rápido de cepas de estafilococos resistentes a ela. Tem ação bactericida.

A fucidina (fusidato de sódio) é absorvida por via oral, e esta é a principal via de sua administração. Ocasionalmente, é empregada por via IV. Neste caso, o medicamento deve ser diluído em solução salina; não deve ser diluído em solução glicosada por ser incompatível em solução ácida. Distribui-se pelos tecidos e líquidos orgânicos, mas não atra-

vessa a barreira hemoliquórica normal. Em pacientes com meningite, níveis terapêuticos podem ser alcançados no liquor. Sua eliminação é predominantemente biliar, sendo insignificante a excreção urinária. Não acumula em pacientes com insuficiência renal. A diálise peritoneal não interfere em sua concentração sanguínea.

A fucidina é um medicamento indicado principalmente em infecções estafilocócicas determinadas por exemplares resistentes à penicilina. A dose recomendada é de 20 a 40 mg/kg/dia, fracionados de 8/8 horas, por via oral. O uso parenteral deve ser evitado, pois por via IM, causa intensa irritação local e necrose muscular e por via IV provoca hemólise e trombose, se injetada diretamente. Nos casos graves, em que é necessário seu uso por via parenteral, a fucidina é administrada por via IV, diluída em 250 ou 500 ml de solução salina e aplicada em gotejamento lento por duas a quatro horas.

A fucidina é utilizada sob a forma tópica em pomadas e soluções para o tratamento de feridas infectadas e conjuntivites purulentas. É, também, indicada na profilaxia de infecções oculares pós-cirurgia e na profilaxia de infecções após cirurgias ortopédicas adicionada ao cimento ortopédico.

Os paraefeitos por via oral manifestam-se por vômitos, dor abdominal e diarreia. Pode causar, também, tonteiras, cefaleia e visão turva. A fucidina só é comercializada no Brasil para uso tópico, nas infecções piogênicas da pele (impetigo, foliculites, feridas e queimaduras infectadas, eritrasma), em pomada a 2% no medicamento Verutex® (Roche).

Fusafungina

A fusafungina é um antibiótico produzido por uma cepa do *Fusarium lateritium*. Tem atividade bactericida sobre bactérias gram-positivas, apresentando propriedades anti-inflamatória e vasoconstritora. Tem sido utilizada sob a forma de aerossol, cremes e soluções para uso local. É apresentada, no Brasil, em aerossol, para uso em infecções das vias aéreas superiores, incluindo faringites, amigdalites e laringites, em quatro aplicações diárias (Locabiotal® – Servier).

Mupirocina

A mupirocina é uma substância produzida naturalmente pela *Pseudomonas fluorescens* e denominada, inicialmente, ácido pseudomônico. Mostra-se ativa contra bactérias gram-positivas, incluindo os estafilococos meticilinorresistentes. Ademais é bastante ativa contra hemófilos, neissérias, *Moraxella catarrhalis* e *Bordetella pertussis*. Tem ação bacteriostática, por inibir a síntese proteica e a síntese de ARN. Em elevadas concentrações, como as obtidas na apresentação tópica, pode exercer um efeito bactericida. A droga é bem absorvida por via oral e parenteral, mas não mantém concentrações ativas no sangue e nos tecidos, por ser rápida e completamente metabolizada a produtos inativos.

A mupirocina é utilizada sob apresentação tópica em forma de creme a 2%, indicada no tratamento de feridas e úlceras infectadas e do impetigo e na erradicação de estafilococos em portadores destes germes nas narinas. Nesta indicação, porém, não oferece vantagens sobre a bacitracina, que é igualmente ativa, bem tolerada e tem a vantagem do menor custo. Deve-se registrar o progressivo isolamento de estafilococos que se mostram resistentes à mupirocina. Este antibiótico é comercializado no Brasil sob a forma de creme com o nome Bactroban® (SmithKline-Beecham), devendo ser utilizado localmente duas ou três vezes ao dia.

QUIMIOTERÁPICOS

DERIVADOS DO NITROFURANO

Os nitrofuranos, ou derivados do 5-nitrofurfural, são substâncias que apresentam propriedades antibacterianas e contra certos protozoários e fungos. Exercem atividade bacteriostática sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, devendo-se seu mecanismo de ação à inibição da acetilcoenzima A e de outras enzimas envolvidas no metabolismo aeróbio e anaeróbio da glicose. Também interferem na síntese das proteínas por alterarem a síntese de ARN mensageiros. Em concentrações mais elevadas, exercem efei-

to bactericida, provavelmente por causarem alterações no ADN. Além de sua ação antibacteriana, alguns nitrofuranos apresentam atividade contra protozoários, incluindo o *Trypanosoma cruzi*, *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *Giardia lamblia* e *Trichomonas vaginalis*, e contra fungos, especialmente a *Candida albicans*.

Atualmente, os nitrofurânicos têm valor terapêutico limitado na medicina humana, devido ao surgimento de drogas mais ativas e com menor toxicidade, já que podem provocar principalmente polineurites e alterações hematológicas. São, também, inibidores da espermatogênese no homem devido à alteração que provocam no ADN. Os seguintes nitrofuranos podem ser usados na quimioterapia anti-infecciosa:

Nitrofurazona ou Nitrofural

A nitrofurazona foi o primeiro derivado nitrofurânico introduzido na prática médica, em 1946, observando-se que seu emprego na terapêutica sistêmica de infecções acompanhava-se de efeitos tóxicos graves. É rapidamente absorvida pelo tubo digestivo, sofrendo metabolização nos tecidos. Foi utilizada, por via oral, no tratamento de infecções bacterianas e na terapêutica da doença de Chagas, abandonando-se sua aplicação nestas indicações devido à elevada frequência de efeitos adversos, principalmente anorexia, emagrecimento, erupções cutâneas, agitação, insônia e polineurite grave, persistente por longo tempo, mesmo após a suspensão da droga. Além disso, na doença de Chagas, os resultados foram pouco convincentes quanto à cura parasitológica. Seu uso atual por via oral está restrito à doença do sono (tripanossomíase africana), em casos resistentes à terapêutica com o melarsoprol.

No Brasil, a nitrofurazona só é utilizada para o tratamento tópico de feridas e lesões infectadas da pele e das mucosas. Sua atividade antibacteriana tem efeito mesmo na presença de pus e sangue nos tecidos. É comercializada na especialidade farmacêutica de referência Furacin® (Schering Plough), em pomada dermatológica e solução tópica e em medicamentos similares.

Furazolidona

A furazolidona exerce atividade sobre bactérias gram-positivas, enterobactérias, vibrião colérico, *Helicobacter pylori* e protozoários das espécies *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli* e *Isospora*. Foi também ensaiada no tratamento da doença de Chagas, com resultados medíocres, e sua ação sobre a *Candida albicans* é modesta. Seu valor na criptosporidiose em pacientes com AIDS não está estabelecido. A droga é absorvida por via oral, mas é rapidamente degradada ao nível dos tecidos, de tal modo que somente 5% da dose administrada aparecem na urina. Não há relatos de resistência do *H. pylori* a este nitrofurano. Devido à sua baixa concentração nos tecidos, a furazolidona falha na terapêutica da leishmaniose tegumentar, apesar de mostrar atividade antileishmaniótica *in vitro*.

A furazolidona é utilizada por via oral no tratamento de infecções intestinais por *Salmonella*, *Shigella* e *Escherichia coli,* bem como na infecção pelo *Helicobacter pylori* e na giardíase, isosporíase e balantidíase. Constitui uma alternativa para o tratamento da cólera, especialmente quando o vibrião colérico é resistente às tetraciclinas. É ativa na tricomoníase vaginal em uso tópico. Na infecção pelo *H. pylori*, é utilizada em associação com outras substâncias (bismuto, claritromicina, metronidazol, omeprazol), na dose de 200 mg, três vezes ao dia, por via oral. Na cólera, é empregada em adultos na dose de 100 mg, de 6/6 horas, durante três dias. Em crianças, a dose é de 5 mg/kg/dia. Na giardíase e balantidíase, é ainda empregada na dose de 7 mg/kg/dia, com dose máxima diária de 400 mg, fracionada em duas, três ou quatro tomadas, durante sete dias.

O uso da furazolidona pode acompanhar-se de efeitos adversos manifestados por náuseas, vômitos, tonteiras, anorexia. Em doses mais elevadas, causa polineurites. A droga não deve ser administrada juntamente com bebidas alcoólicas, pois causa reações potencialmente graves: congestão facial, cefaleia pulsátil, náusea, vômitos intensos, sensação de mal-estar, alterações respiratórias, tonteiras e, eventualmente, arritmia cardíaca e choque.

Existe uma especialidade farmacêutica em comprimidos com 200 mg e em suspensão com 50 mg/5 ml (Giarlan® – UCI-Farma).

Nitrofurantoína

A nitrofurantoína é um derivado nitrofurânico ativo contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus faecalis*, principais bactérias causadoras de infecção urinária comunitária e hospitalar, mas não é ativa contra *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* e *Klebsiella*. Exerce ação bacteriostática por inibir a síntese de ARN mensageiro, interrompendo a síntese proteica. Essa ação resulta da redução do fármaco por enzimas produzidas por germes sensíveis, formando-se produtos intermediários que constituem a forma ativa desse quimioterápico. Em concentrações elevadas e em meio ácido, como obtidas na bexiga, tem ação bactericida, por inibir a acetil-coenzima A, com isso diminuindo o metabolismo da glicose, e por romper o ADN bacteriano, levando à morte do microrganismo por inibir a respiração celular. Ademais, é capaz de lesar a membrana citoplasmática, alterando sua permeabilidade.

Esse fármaco é absorvido por via oral, com biodisponibilidade de 90%, mas não atinge concentrações terapêuticas no plasma e nos tecidos por ser rapidamente eliminada pelas vias renal e biliar. Administrada sob a forma microcristalina, a nitrofurantoína é absorvida e eliminada de maneira mais rápida; por tal motivo, é preferível empregar a forma macrocristalina, que tem absorção mais lenta, possibilitando espaçar mais o intervalo de doses, e diminui os efeitos adversos para o aparelho digestório. A nitrofurantoína é metabolizada pelo fígado em cerca de 66%, eliminando-se 30% sob forma natural via renal. A eliminação renal se dá por filtração glomerular e excreção tubular, sendo reabsorvida em parte. Sua ação terapêutica somente ocorre ao nível da bexiga, onde atinge elevada concentração (50 a 250 mcg/ml) e por sua atividade maior em meio ácido. Em pacientes com insuficiência renal, com creatinina sanguínea abaixo de 40 ml/min, não há concentração urinária desse quimioterápico.

A nitrofurantoína está indicada no tratamento das cistites não-complicadas causadas por germes sensíveis, recomendando-se não alcalinizar a urina para sua melhor eficácia. É, também, uma das opções para a profilaxia de longa duração da cistite recorrente.

Na atualidade, esse quimioterápico é apresentado sob a forma de macrocristais, que favorecem sua absorção e concentração urinária. É empregado por via oral na dose, em adultos, de 100 mg administrado a cada 12 horas, durante cinco dias. Em crianças, a dose é de 5 a 10 mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas diárias. Na profilaxia da infecção urinária recorrente, é recomendada em dose única diária de 100 mg, em adultos, durante tempo prolongado, em geral, acima de um ano.

Náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer com o uso da nitrofurantoína, mas não são habituais e são contornados pela sua administração junto a alimentos. A apresentação da substância em macrocristais provoca menos efeitos colaterais digestórios. Eventualmente, pode causar reações alérgicas que surgem como erupções, febre e eosinofilia, que regridem com a suspensão do medicamento, ou provocar anemia megaloblástica, anemia hemolítica, icterícia colestática e sintomas neurológicos como cefaleia, tonteiras, nistagmo e polineurites. A droga cora a urina em marrom.

Raramente, alterações parenquimatosas pulmonares têm sido associadas à terapia com a nitrofurantoína, apresentando-se sob uma forma aguda, a mais comum, que surge horas ou poucos dias após o início do tratamento, e uma forma crônica, que aparece após meses ou anos de uso contínuo do fármaco. A forma aguda, provavelmente, resulta de um processo de hipersensibilidade à droga e, em geral, manifesta-se por um quadro de pneumonia eosinofílica, com febre, tosse não-produtiva, dispneia e, por vezes, com derrame pleural, erupção urticariforme e artralgias. A forma crônica tem início insidioso e, provavelmente, é devida à lesão pulmonar causada por oxidantes relacionados ao medicamento. Sua manifestação clínica é polimorfa, com pneumonite eosinofílica, fibrose pulmonar, bronquiolite, hemorragia alveolar e pneumonite não-específica. O tratamento dessas complicações baseia-se no uso de corticosteroides e fisioterapia respiratória.

Em que pesem esses efeitos adversos, que são raros, a nitrofurantoína é um dos medicamentos mais recomendados e utilizados na terapia da cistite comunitária em mulheres jovens e idosas, homens, crianças e gestantes, inclusive nos pacientes com diabetes com comprometimento imune, por apresentar elevada eficácia (acima de 90% de cura), mínima resistência bacteriana, boa tolerabilidade, facilidade do uso oral, reduzida toxicidade e baixo custo.

Não há contraindicação de seu uso em gestantes. No entanto, deve ser evitada na gestante próximo ao parto, pois se descrevem casos de anemia hemolítica neonatal com seu emprego ao final da gestação. Em pacientes com insuficiência renal é recomendável suspender o seu uso para evitar seus efeitos neurotóxicos periféricos, considerando que a redução da dose pode não provocar níveis terapêuticos na urina. Esse fármaco é contraindicado em crianças recém-nascidas.

A nitrofurantoína é comercializada na especialidade farmacêutica de referência Macrodantina® (Mantecorp), apresentada na forma macrocristalina em cápsulas com 100 mg, e em produtos similares.

NITROTIAZÓIS

Tiazóis são substâncias químicas com estrutura química similar aos imidazóis, apresentando a substituição do átomo de nitrogênio na posição 1 por enxofre. Nos 5-nitrotiazóis, à semelhança dos 5-nitroimidazóis, um radical nitroso está situado na posição 5 do núcleo central. Nesta classe de substâncias, foi sintetizada a nitazoxanida, que apresenta propriedades antimicrobianas e antiparasitárias.

Nitazoxanida

A nitazoxanida (NTZ) foi sintetizada em 1975 e caracteriza-se por sua atividade contra protozoários e helmintos que infectam o homem. A droga e seu metabólito, a tizoxanida, atuam sobre os protozoários *Isospora*, *Cryptosporidium*, microsporídeos, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*. Age também em cestódeos, como a *T. saginata* e *H. nana*, e nos geo-helmintos intestinais (ancilostomídeos, áscaris, estrongiloides, oxiúros e trichuris); e a *Fasciola hepática.* A nitazoxanida e a tizoxanida não têm ação potente contra as bactérias aeróbias, mas são ativas contra os anaeróbios, agindo contra *Bacteroides*, *Fusobacterium, Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* em baixas concentrações. Tem boa atividade contra o *Clostridium difficile* e o *Helicobacter pylori.*

Embora já conhecida há longo tempo, por sua ação anti-helmíntica, só recentemente o interesse pela nitazoxanida foi despertado, considerando sua ação sobre o *Cryptosporidium parvum* e a possibilidade de sua utilização em pacientes com AIDS e diarreia por este protozoário. Ademais, este quimioterápico pode ser de valor na prática clínica devido à sua atividade sobre o *Helicobacter pylori*; e à elevada sensibilidade mostrada pelo *Clostridium difficile* à sua ação.

Mais recentemente, foi verificado que a nitazoxanida é capaz de reduzir, em pelo menos um dia, o tempo de duração da diarreia provocada por *Rotavirus*, provavelmente por uma ação citoprotetora contra a infecção viral. Esse efeito da nitazoxanida é comparável ao obtido com o emprego de probióticos (*Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium*). Estudos realizados revelam, também, a ação antiviral da nitazoxanida contra os vírus da hepatite B e hepatite C, o que levou à elaboração de protocolos para a pesquisa clínica com a droga em enfermos com hepatite C.

A nitazoxanida é absorvida por via oral e rapidamente metabolizada a tizoxanida e outros metabólitos por meio de estearases plasmáticas. A tizoxanida tem meia-vida plasmática de 1½ hora e liga-se às proteínas do plasma em 98%. A eliminação das substâncias se faz por via renal (cerca de 1/3) e por via fecal (cerca de 2/3).

Estudos em seres humanos revelaram que a nitazoxanida e seu metabólito ativo são efetivos no tratamento de parasitoses intestinais, com índices de cura de 70% a 100%. Exerce ação terapêutica em pacientes com aids com diarreia causada por microsporídeos, *Cryptosporidium parvum* e por *Isospora belli*. Este novo quimioterápico encontra-se em estudos sobre sua eficácia e segurança no tratamento da infecção pelo *H. pylori* e como uma alternativa na terapêutica da colite pseudomembranosa causada pelo *C. difficile*.

No tratamento da infecção por *Taenia saginata* e por *Hymenolepis nana*, a nitazoxanida é utilizada, por via oral, na dose única de 25 mg/kg e 50 mg/kg, respectivamente. Em pacientes infectados por *E. histolytica, Giardia lamblia*, *Isospora belli*, *Blastocystis hominis*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* e *Trichuris trichiura*, a dose recomendada é de 7,5 mg/kg/dose (500 mg, em adultos, e 200 mg, em crianças abaixo de 12 anos de idade), de 12/12 horas, durante três dias consecutivos. Em pacientes com aids e diarreia por *Cryptosporidium* e microsporídeos, é utilizada na dose de 500 mg, de 12/12 horas, por 14 dias. Não foram observados efeitos tóxicos hematológicos ou hepáticos e a droga foi bem tolerada. Alguns pacientes apresentam vômitos e dor abdominal de intensidade variável.

A nitazoxanida é disponível no Brasil na especialidade farmacêutica Annita® (Farmoquímica) apresentada em comprimidos de 500 mg e em pó para suspensão oral com 100 mg em 5 mL.

OUTROS QUIMIOTERÁPICOS TÓPICOS

A associação do ácido salicílico com o ácido acético glacial tem ação queratolítica e é empregada em formulações para uso tópico na remoção de calosidades e de verrugas.

O ácido acético é também uma substância bactericida, mostrando-se especialmente ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Devido a essa ação antibacteriana, o ácido acético é utilizado na concentração a 1% ou 2% no curativo de queimaduras e de lesões necróticas infectadas, e pode também ser utilizado em lesões cavitárias drenadas. A solução de ácido acético a 1% é, ainda, usada na assepsia de axilas, virilhas e outras dobras da pele em pacientes com imunodeficiências, visando a profilaxia de infecções por bacilos gram-negativos.

Soluções de ácido bórico são frequentemente utilizadas como antisséptico, especialmente nas mucosas oral, ocular e vaginal. Entretanto, essa substância tem atividade antimicrobiana pouco potente e, mesmo em alta concentração, sua ação é somente bacteriostática. A ingestão do ácido bórico ou sua aplicação em feridas extensas por tempo prolongado pode causar intoxicação, manifestada por vômitos, diarreia, hipotermia, erupções cutâneas bolhosas e, mesmo, hipotensão arterial e insuficiência renal. Devido à sua fraca ação antimicrobiana e ao risco de intoxicação, sobretudo se ingerida por crianças, o ácido bórico tem restrições de uso e, atualmente, é ainda empregado no tratamento tópico de conjuntivites em soluções a 2%, conhecida como água boricada. Esta solução pode, também, ser utilizada na limpeza de exsudatos de feridas infectadas.

O hipoclorito de sódio é também um antisséptico fraco, que age contra microrganismo pela liberação de cloro. Sua solução a 0,5% constitui o líquido de Dakin, utilizado no curativo de ferimentos, atualmente pouco utilizado por sua pouca eficácia. Contudo, a solução de hipoclorito de sódio a 5,2g%, com pequena quantidade de hidróxido de sódio, conhecida como água sanitária, é utilizada como desinfetante de roupas, objetos e ambiente.

BIBLIOGRAFIA

Polimixinas

1. Arnold TM et al. Polymyxin antibiotics for gram--negative infections. Am J Health Syst Pharm 2007;64(8):819-26.
2. Bassetti M et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. J Antimicrob Chemother 2008;61(2):417-20.
3. Brochet MS et al. Comparative efficacy of two doses of nebulized colistimethate in the eradication of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis. Can Respir J 2007;14(8):473-79.
4. Evans ME et al. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. Ann Pharmacother 1999;33:960-67.
5. Falagas ME et al. Resistance to polymyxins. Drug Resistance Updates 2010;13:132-38.
6. Falagas ME et al. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. Clin Med Res 2006;4(2):138-46.
7. Fernandes-Viladrich P et al. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomehtate sodium. Clin Infect Dis 1999;28:916-17.
8. Flynn PM et al. Polymyxin B moderates acidosis and hypotension in established experimental gram-negative septicemia. J Infect Dis 1987;156:706-12.
9. Gales AC et al. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). J Antimicrob Chemother 2011;66:2070-74.

10. Goodwin NJ. Colistin and sodiun colistimethate. Med Clin North Am 1970;54:1267-76.
11. Jimenez-Mejias ME et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect 2002;21(3):212-14.
12. Ko KS et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of Acinetobacter baumannii isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2007;60(5)1163-67.
13. Landman D et al. Polymixyns revisited. Clin Microbiol Rev 2008;21:449-65.
14. Levin AS et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999;28:1008-11.
15. Nord NM, Hoeprich PD. Polymyxin B and colistin – a critical comparison. N Engl J Med 1964;270: 1030-35.
16. Ouderkirk JP et al. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2004;47(8):2659-62.
17. Pereira GH et al. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;58(2):235-40
18. Petersdorf RG, Plorde JJ. Colistin – a reappraisal. JAMA 1963;183:123-25.
19. Petrosillo E et al. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. Clin Microbiol Infect 2008;14(9):816-27.
20. Pohlmann G. Respiratory arrest associated with intravenous administration of polymyxin B sulfate. JAMA 1966;196(2):167-69.
21. Taylor G. Colimycin. Practitioner 1963;190:538-43.
22. Urban C et al. Polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate susceptible to recombinant BPI21 and cecropin P1. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:994-95.
23. Zavascky AP et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. Clin Infect Dis 2008;47(10):1298-304.

Ivermectina

1. Aguiar-Santos AM et al. Filaríases. In: Focaccia R. Tratado de Infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 200. p.1735.
2. Bento RF et al Human lagochilascariasis treated successfully with ivermectin: a case report. Rev Inst Med Trop São Paulo 1993;35:373-75.
3. Caumes E. Treatment of cutaneous larva migrans. Clin Infect Dis 2000;30(5):811-14.
4. Dadzie KY et al. Changes in ocular onchocerciasis after two rounds of community-based ivermectin treatment in a holo-endemic onchocerciasis focus. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:267-71.
5. Datry A et al. Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88:344-45.
6. Dourmishev A et al. Efficacy and tolerance of oral ivermectin in scabies. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998;11:247-51.
7. Doumbo O et al. Ivermectine et grossesses en traitment de masse au Mali. Bull Soc Path Exot Filiales 1992;85:247-51.
8. Freedman DO et al. The efficacy of ivermectin in the chemotherapy of gastrointestinal helminthiasis in humans. J Infect Dis 1989;159:1151-53.
9. Glaziou P et al. Efficacy of ivermectin for the treatment of head lice (pediculosis capitis). Trop Med Parasitol 1994;45:253-54.
10. Greene BM. Ivermectin for onchocerciasis. Curr Opin Infect Dis 1990;3:838-40.
11. Huffam SE, Currie BJ. Ivermectin for *Sarcoptes scabiei* hyperinfestation. Int J Infect Dis 1998;2:152-54.
12. Naquira C et al. Ivermectin for human strogyloidiasis and other intestinal helminths. Am J Trop Med 1989;40:304-09.
13. Richard-Lenoble D et al. Ivermectin and filariasis. Fundam Clin Pharmacol 2003;17:199-203.
14. Taylor HR et al. Ivermectin treatment of patients with severe ocular onchocerciasis. Am J Trop Med Hyg 1989;40:494-500.
15. Torres JR et al. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. Clin Infect Dis 1993;17:900-02.

Fosfomicina e análogo

1. Baquero F et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* gastroenterites in premature infants and children treated with fosfomycin. Arch Dis Child 1975;50: 367-72.
2. Bergan T. Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomycin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. Infection 1990;18(Suppl. 2): S60-64.
3. Bergogne-Bérézin E et al. Trometamol-fosfomycin (Monuril) bioavailability and food-drug interaction. Eur Urol 1987;13(Suppl. 1):64-68.
4. Duez JM et al. Associations entre la fosfomycine et l'oxacilline ou le cefotaxime chez le staphylocoques méthicilline-résistantes et les entérocoques. Pathol Biol (Paris) 1983;31:515-18.
5. Grassi GG. Fosfomycin trometamol: historical background and clinical development. Infection 1990;18(Suppl.2):S57-59.
6. Hutzler RU et al. Atividade da fosfomicina no tratamento de infecções bacterianas. Folha Med (Br) 1975;70:389-92.
7. Kahan FM et al. Mechanism of action of fosfomycin. Ann N Y Acad Sci 1974;235:364-86.
8. Lau W et al. In vitro and in vivo study of fosfomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septicaemia. J Hyg Camb 1986;96:419-23.
9. Ribeiro RM et al. Tratamento em dose única de infecção do trato urinário baixo não complicada – estudo randomizado com fosfomicina trometamol e amoxicilina. J Bras Ginecol 1992;102:47-49.
10. Sirot J et al. Diffusion de la fosfomycine dans le tissu osseux chez l'homme. Pathol Biol (Paris) 1983; 31:522-24.

Tirotricina, bacitracina e fusafungina

1. Baum KF et al. Topical antibiotics in chronic sickle cell leg ulcers. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987;81: 847-49.
2. Butugan O et al. O uso da fusafungina em otorrinolaringologia. Folha Med (Br) 1982;84:225-28.
3. Derzavis JL et al. Topical bacitracin therapy of pyogenic dermatoses. JAMA 1949;141:191-92.
4. Jawetz E. Polymixin, neomycin and bacitracin. Antibiotic Monographs nº 5. New York, Medical Encyclopedia Inc. 1956. 95 p.
5. Kanof NB. Bacitracina e tirotricina. Clin Med Am Norte setembro 1970, p.1281.
6. Kretschmar M et al. Bactericidal activity of tyrothricin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to mupirocin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:261-63.
7. Meleney FL, Johnson B. Bacitracin therapy. JAMA 1947;133:675-80.
8. Portman M. Fusafungina: um antibiótico com propriedades antiinflamatórias para infecções das vias aéreas superiores. Clinica e Terap 1977;6:446.

Fucidina

1. Barber M, Waterwurth PM. Antibacterial activity in vitro of fucidin. Lancet 1962;1:931.
2. Ersoz G et al. Addition of fusidic acid impregnated bone cement to systemic teicoplanin therapy in the treatment of rat osteomyelitis. J Chemother 2004;16:51-5.
3. Godtfredsen WO et al. Fucidin: a new orally active antibiotic. Lancet 1962;1:928.
4. Lofoco G. Fusidic acid vs ofloxacin prophylaxis before cataract surgery. Eur J Ophthalmol 2005;15:718-21.
5. Machado-Pinto J. Uso da pomada de fusidato de sódio a 2% nas infecções piogênicas da pele. Folha Med (Br.) 1985;91:435-38.
6. Portugal F. Características do fusidato de sódio a 2% para uso tópico. Folha Med (Br.) 92(4):293-95,1986.
7. Rietveld RP et al. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomised controlled trial. Br J Gen Pract 2005;55:924-30.
8. Wrigh GL, Harper J. Fusidic acid. In: Kagan BM. Antimicrobial Therapy. 2nd ed. Philadelphia: Sauders, 1974. p.143.

Mupirocina

1. Casewell MW, George RH (ed.). Mupirocin: recent microbiological and clinical findings. J Hosp Infect 1991;19(Suppl B):1-57.
2. Chapnick EK et al. Eradicating methicillin-resistant Staphylococcus aureus. JAMA 1992;267:1612.
3. Cookson BD. Mupirocin resistance in staphilococci. J Antimicrob Chemother 1990;25:497-503.
4. Harbarth S et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1412-16.
5. Leski TA et al. Outbreak of mupirocin-resistant Staphylococcus aureus in a hospital in Warsaw, Poland, due to plasmid transmission and clonal spread of several strains. J Clin Microbiol 1999;37:2781-88.
6. Reagan DR et al. Elimination of coincident Staphylococcus aureus nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Ann Intern Med 1991;114:101-05.

Nitrofuranos

1. Almeida NA Jr et al. O tratamento da giardíase pela furazolidona. Hospital:1962;62:1037-40.
2. Boainain E, Rassi A. Terapêutica etiológica da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1979;32:395-99.
3. Chamberlain RE. Propriedades quimioterápicas dos importantes nitrofuranos. J Quimother Antimicrob 1976;2:325-36.
4. Coelho LGV et al. Consenso nacional sobre H. pylori e afecções associadas. Gastrenterol Endosc Digest 1996;15:53-58.
5. Corragio MJ et al. Nitrofuratoin toxicity in children. Pediat Infect Dis J 1989;8:163-66.
6. Ferreira FSC, Rocha LAC. Tripanossomíase africana. In: Veronesi R. Doenças Infecciosas e Parasitárias. 7a ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1982. p. 713.
7. Franco JMM et al. *Helicobacter pylori*: erradicação em curto prazo com esquema Belo Horizonte modficado. GED – Gastrenterol Endosc Digest 1994; 13: 81-84.
8. Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev 2001;14:114-128.
9. Goodwin CS. Antimicrobial treatment of *Helicobacter pylori* infection. Clin Infect Dis 1007;25:1023-26.
10. Narcisi EM, Secor WE. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1121-25.
11. Robertson DHH. Chemotherapy of african trypanosomiasis. Practitioner 1962;188:80-83.
12. Rubenstein CJ. Peripheral polyneuropathy caused by nitrofurantoin. JAMA 1964;187:647-49.
13. Stewart BL, Rowe HJ. Nitrofurantoin in treatment of urinary tract infectious. JAMA 1956;160:1221-23.
14. Strauss WG, Griffin LM. Nitrofurantoin pneumonia. JAMA 1967;199:765-66.
15. Toole JF, Parrish ML. Nitrofurantoin polypneuropathy. Neurology 1973;23:554-59.
16. Aranza JR et al. Quinolonas, sulfamidas, trimetoprim, cotrimoxazol, nitrofurantoína. In: Flores J et al. Farmacologia humana. 5ª ed. Barcelona: Masson 2008. p. 1145-57.
17. Carbonera D et al. Mechanism of nitrofurantoin toxicity and oxidative stress in mitochondria. Biochim Biophys Acta 1988;936:139-47.
18. Martins RR et al. Pneumonia eosinofílica crônica secundária ao uso prolongado de nitrofurantoína: achados da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. J Bras Pneumol 2008;34:181-84.
19. Sandegren L et al. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2008;62:495-503.

Nitazoxanida

1. Bicard-Sée A et al. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:167-68.

2. Broekhuysen J et al. Nitazoxanide: phamacokinetics and metabolism in man. Int J Clin Pharmacol Ther 2000;38:387-94.
3. Doumbo O et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. Am J Trop Med Hyg 1887;56:637-39.
4. Dubreuil L et al. In vitro evaluation of activities of nitazoxanide and tizoxanide against anaerobes and aerobic organisms. Antimicrob Agents Chemother 1996;(40):2266-70.
5. Korba BE. Nitazoxanide, tizoxanide and other thiazolides are potent inhibitors of hepatitis B virus and hepatitis C virus replication. Antiviral Res 2008; 77(1):56-63.
6. Mégraud F et al. Nitazoxanide, a potential drug for eradication of Helicobacter pylori with no cross-resistance to metronidazole. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2836-40.
7. Romero Cabello R et al. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91:701-03.
8. Rossignol JF, Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of Taenia saginata and Hymenolepis nana infection. Am J Trop Med Hyg 1984;33:511-12.
9. Rossignol JF et al. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with *Blastocystis hominis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:987-91.
10. Rossignol JF et al. A double-blind placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. Trans R Soc Trop Med Hyg 1998;92:663-66.
11. Rossignol JF et al. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2006;368:124-29.
12. Stockis A et al. Pharmacokinetics of nitazoxanide after single oral dose administration in 6 healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 1996;34:349-51.
13. Teran CG et al. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children. Int J Infect Dis 2008 Dec 11.

Tabela de Uso dos Principais Antibacterianos e Antifúngicos Disponíveis no Brasil

APÊNDICE 1

Tabela A1.1
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Ácido pipemídico	400 mg, 12/12 h, em adultos	–	–	Sim	Não	Não	Intolerância digestiva
Amicacina	–	15 mg/kg/dia, 12/12 h	Idem	Sim	Sim	Não	Oto e nefrotóxico
Amoxicilina	30 a 50 mg/kg/dia, 8/8 h Adultos 500 mg 8/8 h	–	–	Sim	Sim	–	Hipersensibilidade
Amoxicilina + clavulanato	30 a 50 mg/kg/dia, em amoxicilina, 8/8 h	–	30 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Sim	Sim	Adequada (via IV)	Hipersensibilidade, diarreia
Amoxicilina + sulbactam	30 a 50 mg/kg/dia, em amoxicilina 8/8 h	–	Idem 8/8 h	Sim	Sim	Adequada (via IV)	Hipersensibilidade
Ampicilina	50 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h Adultos 500 mg 8/8 h	50 a 300 mg/kg/dia, 6/6 h	50 a 300 mg/kg/dia, 6/6 h	Sim	Sim	Adequada (via IV)	Hipersensibilidade
Ampicilina + sulbactam	–	–	50 a 150 mg/kg/dia, em ampicilina, 6/6 h	Sim	Sim	Sim	Hipersensibilidade
Anfotericina B Convencional	–	–	0,5 a 1 mg/kg/dia, dose única diária	Sim	Não	Pouco	Flebite, febre, anemia hipopotassemia Nefro e cardiotóxico
Anfotericina B lipídica	–	–	3 a 5 mg/kg/dia dose única diária	Sim	Não	Sim	Toxicidade menor que a convencional
Axetil cefuroxima	Adulto, 250 a 500 mg Criança, 125 a 250 mg Por dose, a cada 12 h	–	–	Sim	Pouco	Não	Hipersensibilidade
Azitromicina	10 mg/kg 1º dia; 5 mg/kg a seguir, dose única diária	–	10 mg/kg/dia, dose única diária	Pouco	Sim	Não	Intolerância digestiva

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Aztreonam	–	–	50 a 100 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Bacitracina	–	Uso tópico		–	–	–	Em uso sistêmico muito nefrotóxico
Capreomicina	–	Adultos, 1 g/dia	Idem	Sim	Sim	Não	Oto e nefrotóxico
Carbenicilina	–	–	100 a 500 mg/kg/dia, 1/1 h ou 2/2 h ou 4/4 h	Sim	Sim	Pouco	Hipersensibilidade
Caspofungina	–	–	50 a 70 mg/dia, em adultos	Não	Sim	Pouco	Flebite, hemólise, hepatotóxico
Cefaclor	15 a 30 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h Adultos 500 mg 8/8 h	–	–	Sim	Pouco	Não	Hipersensibilidade
Cefadroxil	15 a 30 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h Adultos 500 mg 8/8 h	–	–	Sim	Pouco	Não	Hipersensibilidade
Cefalexina	30 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h Adultos 500 mg 6/6 h	–	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Cefalotina	–	–	50 a 200 mg/kg/dia, 4/4 h ou 6/6 h	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Cefazolina	–	–	30 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Cefepima	–	–	50 a 150 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Sim	Sim	Sim	Hipersensibilidade

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Cefixima	8 mg/kg/dia, dose única diária Adultos 400 mg/	–	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Cefotaxima	–	–	50 a 100 mg/kg/dia, 4/4 h ou 6/6 h	Sim	Pouco	Adequada	Hipersensibilidade
Cefoxitina	–	–	100 a 200 mg/kg/dia, 6/6 h	Sim	Sim	Não	Hipersensibilidade
Cefprozila	30 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos 500 mg 12/12	–	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Ceftazidima	–	–	60 a 200 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Sim	Pouco	Adequada	Hipersensibilidade
Ceftriaxona	–	50 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	50 a 100 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Cefuroxima	–	–	50 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Sim	Pouco	Não	Hipersensibilidade
Cetoconazol	5 a 10 mg/kg/dia, dose única diária Adultos 200 a 400 mg/dia	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva
Cicloserina	250 mg, 2 ou 3 vezes/dia, em adultos	–	–	Sim	Não	Sim	Neurotóxico
Ciprofloxacino	500 a 750 mg, 12/12 h, em adultos	–	200 a 400 mg, 12/12 h, em adultos	Sim	Sim	Sim	Neurotoxicidade

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Claritromicina	15 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h Adultos 500 mg 12/12 h ou 1 g/dia	–	15 mg/kg/dia, 12/12h ou 24/24 h	Sim	Pouco	Não	Intolerância digestiva
Clindamicina	15 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h Adultos 300 a 600 mg, 8/8 h	20 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Idem	Sim	Sim	Pouco	Diarreia
Cloranfenicol	50 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h Adultos 500 mg a 1 g, 6/6 h	–	Idem	Sim	Sim	Adequada	Hematotóxico
Colistina	–	–	50.000 U/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Sim	Não	Não	Oto e nefrotóxico
Doxiciclina	4 mg/kg/dia 1º dia, 2 mg/kg a seguir, dose única diária Adultos 100 mg 12/12 h	–	–	Sim	Sim	Pouco	Ver tetraciclina
Eritromicina	30 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h Adultos 500 mg 6/6 h	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva
Eritromicina estolato	20 a 30 mgkg/dia, 8/8 h Adultos 500 mg 88 h	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva Hepatotoxicidade
Ertapeném	–	1 g, 24/24 h, em adultos	Idem	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Espiramicina	30 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h Adultos 500 mg 6/6 h	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Estreptomicina	–	20 a 30 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	Idem	Sim	Sim	Pouco	Oto e nefrotóxico
Etambutol	15 a 25 mg/kg/dia, dose única/dia, máximo 1,2 g	–	–	Sim	Sim	Sim	Alteração visual
Etionamida	Tuberculose – 750 mg/dia Hanseníase – 250 mg/dia	–	–	Sim	Sim	Sim	Neurotóxico Hepatotóxico
Fluconazol	100 a 400 mg/dia, em adultos	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Intolerância digestiva
Fosfomicina trometamol	3 g, dose única para cistite em adultos	–	–	Sim	–	–	Náusea (raro)
Fucidina	–	Uso tópico					
Furazolidona	5 a 10 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h Adultos 200 a 400 mg 8/8 h	–	–	Não	Não	Não	Intolerância digestiva
Gentamicina	–	3 a 5 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	Idem	Sim	Sim	Não	Oto e nefrotóxico
Griseofulvina	20 a 30 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h Adultos 1 g/dia	–	–	Sim	Sim	Não	Confusão mental Intolerância digestiva

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Imipeném/cilastatina	–	–	30 a 60 mg/kg/dia, 6/6 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Itraconazol	100 a 600 mg/dia, em adultos	–	Idem	Não	Sim	Pouco	Intolerância digestiva
Ivermectina	100 a 200 mcg/kg, dose única Adultos 6 a 12 mg	–	–	Não	Pouco	Não	Alergia à morte de vermes
Isoniazida	10 mg/kg/dia, máximo 400 mg, dose única/dia	Idem	–	Sim	Sim	Sim	Hepatotóxico
Lincomicina	30 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h	10 a 20 mg/kg/dia, 12/12 h	30 a 50 mg/kg/dia, 12/12 h ou gota/gota	Sim	Sim	Não	Intolerância digestiva
Levofloxacino	250 a 750 mg/dia, dose única diária, em adultos	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Neurotoxicidade
Linezolida	20 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos 600 mg 12/12 h	–	Idem	Sim	Sim	Pouco	Hematotoxicidade
Meropeném	–	–	30 a 100 mg/kg/dia, 8/8 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Metronidazol (em infecções por anaeróbios)	15 mg/kg, 1ª dose; em seguida, 7,5 mg/kg/dose, 6/6 h ou 8/8 h	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Neuropatia Alteração do paladar
Metronidazol (outras indicações)	Dose variável com a indicação clínica	–	Idem	–	–	–	–

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Miconazol	–	Uso tópico	–	–	–	–	Muito tóxico por via sistêmica
Minociclina	4 mg/kg, ª dose; em seguida, 2 mg/kg, 12/12 h	–	–	Sim	Sim	Não	Tonteira ver Tetraciclina
Moxifloxacino	400 mg/dia, dose única diária, em adultos	–	–	Sim	Sim	Sim	Neurotoxicidade
Mupirocina	–	Uso tópico		–	–	–	Irritação local
Neomicina	–	Uso tópico		–	–	–	Por via parenteral nefro e neurotóxico
Nistatina	100.000 a 500.000 U, 4 a 6 vezes ao dia	Uso tópico		–	–	–	Por via parenteral é altamente tóxico
Nitrofurantoína	5 a 10 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos 100 mg, 12/12 h	–	–	Sim	Não	Não	Intolerância digestiva Neurite Pneumonite
Norfloxacino	400 mg, 12/12 h, em adultos	–	–	Sim	Não	Não	Intolerância digestiva
Oxacilina	–	50 a 200 mg/kg/dia, 4/4 h ou 6/6 h	Idem	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Ofloxacino	400 mg, 12/12 h, em adultos	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Neurotoxicidade

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Penicilina G cristalina	–	–	50.000 a 500.000 U/kg/dia, 4/4 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Penicilina G procaína	–	300.000 U, 12/12 h	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Penicilina G benzatina	–	Variável	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Penicilina V	30 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h	–	–	Sim	Pouco	Não	Hipersensiblidade
Pirazinamida	35 mg/kg/dia, máximo 2 g/dia, dose única/dia	–	–	Sim	Sim	Sim	Hepatotóxico
Polimixina B	–	1,5 a 3 mg/kg/dia ou 15.000 a 30.000 U/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Idem	Sim	Não	Não	Oto e nefrotóxico
Quinupristina/ dalfopristina	–	–	7,5 mg/kg/dose, 8/8 h ou 12/12 h	Não	Sim	Não	Flebite
Rifabutina	300 a 600 mg/dia, em adultos	–	–	Não	Sim	Sim	Hepatotoxicidade

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Rifampicina	10 a 20 mg/kg/dia, 12/12 h. Na tuberculose e na hanseníase, 10 mg/kg, dose única diária	–	–	Sim	Sim	Adequada	Hepatotoxicidade
Rifocina M	–	10 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	–	Sim	Sim	Não	Dor local
Rifocina SV	–	10 a 30 mg/kg/dia, 8/8 h idem	Idem	Sim	Sim	Não	Dor local
Roxitromicina	5 mg/kg/dia, 12/12 h ou dose única	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva
Soframicina	Uso tópico			–	–	–	Por via parenteral, altamente tóxico
Sulfadiazina	75 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h Adulto 500 mg 6/6 h	–	–	Sim	Sim	Sim	Hepatotoxicidade Hipersensibilidade
Sulfametoxazol + trimetoprima	20 a 100 mg/kg/dia, em sulfametoxazol, 12/12 h Adulto = dose variável com a doença	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Hepatotoxicidade Hipersensibilidade
Teclozan	Adultos 1,5 g dose única	–	–	–	–	–	–
Teicoplanina	–	Dose inicial por 2 a 4 dias, 12 a 18 mg/kg/dia, 12/12 h. Em seguida, 6 a 9 mg/kg/dia, dose única diária	Idem	Sim	Não	Não	Oto e nefrotóxico

Continua

Tabela A1.1 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Terbinafina	250 mg/dia, em adultos	–	–	Não	Não	Não	Intolerância digestiva
Tetraciclina	20 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h Adulto 500 mg 6/6 h	–	–	Sim	Sim	Não	Intolerância digestiva Hepatotoxicidade Fototoxicidade
Tianfenicol	30 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h Adulto 500 mg 6/6 h	20 a 30 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Idem	Sim	Sim	Adequada	Intolerância digestiva
Ticarcilina + ác. clavulânico	–	–	200 a 300 mg/kg/dia, em ticarcilina, 4/4 h ou 6/6 h	Sim	Sim	Pouco	Hipersensibilidade
Tigeciclina	–	-	50 mg, de 12/12 h	Sim	Sim	Não	Intolerância digestiva
Tobramicina	–	3 a 5 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	Idem	Sim	Sim	Não	Oto e nefrotoxicidade
Vancomicina	–	–	40 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h ou 12/12 h	Sim	Não	Pouco	Oto e nefrotoxicidade Flebite
Voriconazol	8 mg/kg/dia, 12/12 h	–	8 mg/kg/dia, 12/12 h	Não	Não	Sim	Alteração da visão

Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

APÊNDICE 2

Tabela A2.1
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	A — HELMINTÍASES	
Ancilostomíase	Mebendazol ou albendazol	Nitazoxanida ou pirantel
Angiostrongilíase Abdominal (*A. costaricensis*) Meníngea (*A. cantonensis*)	Sintomático	—
Anisaquíase (infecção por *Anisakis sp.*)	Remoção endoscópica	Tiabendazol + cirurgia
Ascaridíase	Levamisol, mebendazol ou albendazol	Pirantel ou piperazina ou ivermectina ou nitazoxanida
Bacroftose	ver Filariose	—
Capilaríase Intestinal (*C. philippinensis*) Hepática (*C. hepatica*)	Mebendazol ou albendazol Tiabendazol	Tiabendazol Albendazol
Cenurose (infecção por larva de *Multiceps multiceps*)	Cirurgia	—
Cisticercose (infecção por larva de *T. solium*)	Praziquantel Albendazol	Cirurgia
Cisto hidático	ver Hidatidose	—
Clonorquíase (infecção por *Clonorchis sinensis*)	Praziquantel	Albendazol Cirurgia biliar, se necessário
Dicrocelíase (infecção hepática por *Dicrocoelium dendriticum*)	Cloroquina	—
Difilobotríase (infecção por *Diphyllobothrium latum*)	Praziquantel	—

Continua

Tabela A2.1 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	A — HELMINTÍASES	
Dipilidíase (infecção por *Dipylidium caninum*)	Praziquantel	
Dirofilaríase	ver Filariose	—
Distomíase	ver Paragonimíase	—
Dracunculíase (ou Dracontíase)	ver Filariose	—
Equinococose	ver Hidatidose	
Equinostomíase (infecção por *Echinostoma sp.*)	Praziquantel	Cloroquina
Enterobíase	Pirvínio (pamoato) ou mebendazol ou albendazol	Piperazina ou pirantel ou ivermectina ou nitazoxanida
Esparganose (infecção por larvas de *Spirometra sp.* e *Diphyllobotrium sp.*)	Cirurgia	—
Esquistossomose mansônica	Praziquantel	Oxamniquina
Esquistossomose hematóbia	Praziquantel	Metrifonato ou niridazol
Esquistossomose japônica	Praziquantel	Niridazol ou antimoniais trivalentes
Esquistossomose por *S. mekongi* e *S. intercalatum*	Praziquantel	—
Estrongiloidíase	Cambendazol ou ivermectina	Tiabendazol ou albendazol
Fasciolíase (infecção por *Fasciola hepática*)	Triclabendazol	—
Fasciolopsíase (infecção por *Fasciolopsis buski*)	Nitazoxanida	Praziquantel
Filarioses		
Infecção por *W. bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa*	Ivermectina	Dietilcarbamazina
Infecção por *O. volvulus*	Ivermectina	Dietilcarbamazina ou mebendazol + levamisol
Infecção por *Dracunculus medinensis* (dracunculíase)	Metronidazol	Tiabendazol
Infecção por *Dirofilaria immitis* e *D. tenuis*	Cirurgia	—
Infecção por *Mansonella ozzardi* (mansonelose)	Sintomático ivermectina	—
Infecção por *Mansonella perstans* e *M. streptocerca*	Ivermectina ou mebendazol	Dietilcarbamazina

Continua

Tabela A2.1 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	A — HELMINTÍASES	
Gnatostomíase (infecção por larvas de *Gnatostoma spinigerum*)	ver Larva *migrans* visceral	—
Heterofíase (infecção por *H. heterophyes)*	Praziquantel	Hexilresorcinol ou niclosamida ou befênio ou tetracloretileno
Hidatidose (cisto hidático - infecção por larva de *Echinococcus sp.*)	Albendazol	Mebendazol ou praziquantel Cirurgia com esterilização do cisto com formol ou cetrimide ou iodo ou solução hipertônica
Himenolepíase	Praziquantel	Albendazol ou nitazoxanida
Lagoquilascaríase (infecção por *Lagoquilascaris minor*)	Ivermectina	Cambendazol ou tiabendazol
Larva *migrans* cutânea	Ivermectina	Tiabendazol ou albendazol
Larva *migrans* visceral (toxocaríase, gnatostomíase, e infecção por outras larvas errantes)	Albendazol ou tiabendazol	Dietilcarbamazina
Loíase	ver Filariose	
Mansonelose	ver Filariose	
Metagonimíase (infecção por *Metagonimus yokogawai)*	Praziquantel	Tetracloretileno
Oncocercose	ver Filariose	
Opistorquíase (infecção por *Opistorchis viverrini*)	Praziquantel	Cloroquina ou emetina
Oxiuríase	ver Enterobíase	—
Paragonimíase (infecção por *Paragonimus sp.*)	Praziquantel	Cloroquina
Teníase	Praziquantel ou nitazoxanida	Albendazol ou mebendazol
Toxocaríase	ver Larva *migrans* visceral	
Tricostrongilíase (infecção por *Trichostrongylus sp.*)	Pirantel (pamoato) ou albendazol	Tiabendazol ou piperazina
Tricuríase	Pirantel ou mebendazol ou nitazoxanida	Albendazol ou ivermectina
Triquinelose	Tiabendazol	Mebendazol

Continua

Tabela A2.1 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	B — PROTOZOOSES	
Amebíase		
Intestinal assintomática ou oligossintomática	Teclozan ou etofamida	Secnidazol ou tinidazol ou metronidazol
Intestinal disentérica. Ameboma.	Metronidazol ou tinidazol ou secnidazol ou nimorazol	Cloroquina
Amebíase extraintestinal		
Meningite amebiana por amebas de vida livre (*Acanthamoeba sp., Naegleria sp.)*	Anfotericina B	
Babesiose	Quinina + clindamicina	Pentamidina
Balantidíase	Nimorazol ou tinidazol ou secnidazol ou metronidazol	Teclozan ou tetraciclinas
Criptosporidíase	Nitazoxanida	Roxitromicina ou azitromicina
Doença de Chagas	Benznidazol	Nifurtimox
Doença do Sono	ver Tripanossomíase africana	
Giardíase	Secnidazol ou metronidazol ou nimorazol ou tinidazol	Nitazoxanida ou furazolidona
Isosporíase	Nitazoxanida	Sulfametoxazol + trimetoprima ou furazolidona
Leishmaniose tegumentar, cutânea e visceral	Antimoniato de N-metilglucamina ou Antimônio-gliconato de sódio	Anfotericina B ou pentamidina
Malária: *Plasmodium vivax* e *P. ovale*	Cloroquina + primaquina	Artemisinina + lumefantrina Quinina + clindamicina
Malária: *Plasmodium falciparum*	Artemeter + lumefantrina Artesunato + mefloquina	Quinina + tetraciclina Casos graves: Artemeter + Clindamicina Quinina + Clindamicina
Microsporidiose	Albendazol	Metronidazol
Toxoplasmose		
Ganglionar sintomática	Sulfametoxazol + trimetoprima	Espiramicina
Aguda na gestante	Sulfadiazina + pirimetamina ou Clindamicina + pirimetamina (no final da gestação)	Espiramicina (se não houver infecção fetal)
Congênita	Sulfadiazina + pirimetamina	—
No imunocomprometido	Sulfadiazina + pirimetamina	Clindamicina + pirimetamina ou Claritromicina + pirimetamina
Uveíte	Sulfadiazina + pirimetamina	Clindamicina + pirimetamina
Tripanossomíase africana		
Fase inicial (hemolinfática)	Suramina ou eflornitina	Pentamidina
Fase tardia (neurológica)	Melarsoprol	Eflornitina ou triparsamida + suramina
Tripanossomíase americana	ver Doença de Chagas	

Continua

Tabela A2.1 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	C — MICOSES	
Absidia (Infecção por)	Ver Mucormicose	
Aspergilose	Itraconazol	Anfotericina B Voriconazol
Blastomicose norte-americana	Anfotericina B	Cetoconazol
Candidíase		
Sistêmica	Anfotericina B + flucitosina	Fluconazol ou itraconazol
Oral	Nistatina ou miconazol	Itraconazol ou fluconazol
Esofagiana	Fluconazol ou itraconazoll	Anfotericina B
Cutânea	Nistatina ou cetoconazol	Itraconazol ou fluconazol
Vaginal	Miconazol ou clotrimazol	Fluconazol ou itraconazol
Onicomicose	Itraconazol	Fluconazol
Coccidioidomicose	Anfotericina B	Cetoconazol ou fluconazol
Cromomicose	Itraconazol ou Itraconazol + flucitosina	Anfotericina B + flucitosina
Dermatofitoses		
Tinhas do corpo, mãos, pés, crural, barba, cabelo	Clotrimazol ou miconazol ou tolciclato ou tolnaftato ou griseofulvina ou cetoconazol	Itraconazol ou fluconazol ou terbinafina
Doença de Jorge Lobo	Cirurgia	—
Esporotricose	Itraconazol	Iodeto de potássio
Histoplasmose	Anfotericina B	Cetoconazol ou itraconazol ou fluconazol
Micetoma maduromicótico	Cirurgia + anfotericina B	Iodeto de potássio
Nocardiose	Sulfametoxazol + trimetoprima	—
Onicomicose		
Por Candida	Itraconazol	Fluconazol
Por dermatófitos	Terbinafina ou itraconazol	Griseofulvina ou ciclopirox olamina
Paracoccidioidomicose	Sulfametoxazol + trimetoprima ou itraconazol ou cetoconazol	Anfotericina B
Pneumocistose	Sulfametoxazol + trimetoprima	Pentamidina ou clindamicina + primaquina ou dapsona + pirimetamina ou atovaquona ou trimetrexato
Pitiríase versicolor	Terbinafina ou cetoconazol	Miconazol ou itraconazol ou sulfeto de selênio ou tolnaftato
Tinhas	Ver Dermatofitoses	

Continua

Tabela A2.1 (Continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
D — INFECÇÕES BACTERIANAS ESPECÍFICAS		
Actinomicose	Penicilina G ou amoxicilina	Tetraciclinas ou eritromicina ou clindamicina
Bartonelose	Penicilina G	Eritromicina ou rifampicina ou cloranfenicol
Bouba	Penicilina G	Tetraciclinas ou eritromicina
Brucelose	Tetraciclinas (doxicilina) + rifampicina	Estreptomicina + tetraciclina ou sulfametoxazol + trimetoprima + estreptomicina
Cancro mole	Azitromicina ou tianfenicol ou ceftriaxona	Sulfametoxazol + trimetoprima ou tetraciclinas (doxiciclina) ou ciprofloxacino
Carbúnculo	Penicilina G ou Doxiciclina	Amoxicilina, ciprofloxacino
Cólera	Tetraciclinas (doxiciclina)	Eritromicina ou sulfametoxazol + trimetoprima
Coqueluche	Eritromicina	Azitromicina ou claritromicina
Difteria	Eritromicina	Penicilina G ou claritromicina
Doença da arranhadura do gato	Azitromicina	Sulfametoxazol + trimetoprima ou tetraciclinas (doxiciclina)
Doença meningocócica	Penicilina G ou ampicilina	Ceftriaxona ou cloranfenicol
Donovanose	Tetraciclinas (doxiciclina) ou azitromicina	Ciprofloxacino ou eritromicina ou tianfenicol
Febre tifoide	Cetriaxona ou ciprofloxacino ou levofloxacino	Cloranfenicol
Gonorreia	Ceftriaxona	Ciprofloxacino
Hanseníase	Rifampicina + dapsona + clofazimina	Rifampicina + ofloxacino + minociclina
Legionelose	Azitromicina ou claritromicina	Levofloxacino ou moxifloxacino
Leptospirose	Penicilina G	Ampicilina ou tetraciclinas
Linfogranuloma venéreo	Azitromicina	Tianfenicol ou sulfametoxazol + trimetoprima ou tetraciclinas (doxiciclina)
Listeriose	Ampicilina	Penicilina G ou sulfametoxazol + trimetoprima ou rifampicina

Continua

Tabela A2.1 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
D — INFECÇÕES BACTERIANAS ESPECÍFICAS		
Meningococcemia	ver Doença meningocócica	
Peste	Tetraciclinas (doxiciclina) ou estreptomicina	Cloranfenicol
Pinta	Penicilina G	Tetraciclinas
Sífilis	Penicilina G	Eritromicina ou tetraciclinas ou azitromicina ou tianfenicol
Tétano	Penicilina G	Tetraciclinas
Tracoma	Azitromicina Pomada de tetraciclina	Tetraciclinas ou eritromicina
Tuberculose	Rifampicina + pirazinamida + isoniazida + etambutol	Estreptomicina + etambutol + levofloxacino
E — VIROSES		
Citomegalia	Ganciclovir	Foscarnet ou cidofovir
Hepatite B	Lamivudina	Ver texto de drogas antivirais
Hepatite C	Ribavirina	—
Herpes simples		
Ceratoconjuntivite	Aciclovir	Trifluridina ou idoxuridina
Labial	Aciclovir	Fanciclovir ou valaciclovir
Genital	Aciclovir	Fanciclovir ou valaciclovir
Neonatal	Aciclovir	Vidarabina
Encefalite	Aciclovir	Vidarabina
Imunodeficiência humana	Zidovudina + lamivudina + efavirenz	Ver texto de drogas antirretrovirais
Influenza	Zanamivir ou oseltamivir	Amantadina
Sincicial respiratório	Vidarabina	—
Varicela-zóster	Aciclovir	Vidarabina

Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

APÊNDICE 3

Tabela A3.1
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
1 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIBACTERIANOS DE AÇÃO SISTÊMICA					
Penicilinas					
	Penicilina G cristalina	**Benzilpenicilina– RENAME**	1.000.000 U e 5.000.000 U	Frasco-ampola	IV
		Benzilpenicilina potássica – genérico	5.000.000 U	Frasco-ampola	IV
		Benzilpenicilina potássica, Penicilina G potássica cristalina, Megapen	1.000.000 U 5.000.000 U 10.000.000 U	Frasco-ampola	IV
	Penicilina G procaína	**Benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica – RENAME**	300.000 U + 100.000 U	Frasco-ampola	IM
		Despacilina, Wycillin etc.	300.000 U (+ 100.000 U penic. crist.)	Frasco-ampola	IM
	Penicilina G benzatina	**Benzilpenicilina benzatina – RENAME**	600.000 U 1.200.000 U	Frasco-ampola	IM
		Benzetacil, Longacilin etc.	600.000 U 1.200.000 U 2.400.000 U	Frasco-ampola	IM
	Oxacilina	**Oxacilina – RENAME**	500 mg	Frasco-ampola	IM e IV
		Oxacilina sódica – genérico	500 mg	Frasco-ampola	IM e IV
		Staficilin N	500 mg	Frasco-ampola	IM e IV

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Penicilinas (Continuação)					
	Ampicilina	**Ampicilina – RENAME**	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Ampicilina – genérico	500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	Oral
			500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Amplacilina, Binotal etc.	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
			500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	Oral
	Amoxicilina	**Amoxicilina – RENAME**	500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	Oral
		Amoxicilina – genérico	500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	Oral
			125 mg/5 ml		Oral
		Amoxil, Novocilin etc.	500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	
	Amoxicilina + clavulanato	Amoxicilina + Clavulanato de potássio – genérico	500 (+125) mg	Cápsula	Oral
			250 (+62,5) mg	Suspensão	Oral
			875 mg BD	Comprimido	Oral
		Clavulin, Clavoxil etc.	500 (+125) mg	Cápsula	Oral
			250 (+ 62,5) mg	Suspensão	Oral
			875 mg BD	Comprimido	Oral
			1g (+ 200 mg)	Frasco-ampola	IV
	Ampicilina + sulbactam	*Unasyn*	1,5 (1+ 0,5) g	Frasco-ampola	M e IV
			3 (2 + 1) g		
	Amoxicilina + Sulbactam	*Trifamox*	1 (0,5+0,5) g	Cápsula	Oral
			500 (250+250) mg	Cápsula e suspens	Oral
			250 (125+125) mg	Suspensão	Oral
			750 (500+259) mg	Frasco-ampola	IV
			1,5 (1+0,5) g	Frasco-ampola	IV
	Piperacilina + tazobactam	Piperacilina sódica + tazobactam – genérico	4,5 g	Frasco-ampola	IV
		Tazocin	2,25 (2g+250mg) g	Frasco-ampola	IV
			4,5 (4g+ 500 mg) g		
Cefalosporinas – 1ª Geração					
	Cefalotina	Cefalotina sódica – genérico	1 g	Frasco-ampola	IV
		Keflin	1 g	Frasco-ampola	IV
	Cefazolina	**Cefazolina – RENAME**	1 g	Frasco-ampola	IV
		Cefazolina sódica – genérico	1 g	Frasco-ampola	IV
		Kefazol	1 g	Frasco-ampola	IV

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Cefalosporinas – 1ª Geração (continuação)					
	Cefalexina	**Cefalexina – RENAME**	500 mg 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
		Cefalexina – genérico	500 mg	Cápsula	Oral
		Keflex, Ceporexin etc.	500 mg 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
	Cefadroxil	Cefradoxil – genérico	500 mg 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
		Cefamox, Drocef	500 mg e 1g 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
Cefalosporinas – 2ª Geração					
	Cefuroxima	*Zinacef*	750 mg	Frasco-ampola	IM e IV
	Cefoxitina	Cefoxitina sódica – genérico	1 g	Frasco-ampola	IV
		Mefoxin, Foxtil	1 e 2 g	Frasco-ampola	IV
	Axetil cefuroxima	Axetil cefuroxima – generic	125 e 250 mg/5 ml 250 e 500 mg	Suspensão Comprimido	Oral
		Zinnat	250 e 500 mg	Comprimido	Oral
Cefalosporinas – 3ª Geração					
	Cefotaxima	Cefotaxima sódica – genérico	500 mg e 1g	Frasco-ampola	IM e IV
		Claforan etc.	250 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
	Ceftriaxona	**Cefriaxona – RENAME** Ceftriaxona sódica– genérico	250 mg, 500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Rocefin, Triaxin etc.	250 mg, 500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
	Ceftazidima	**Ceftazidima – RENAME**	1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Ceftazidima – genérico	1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Fortaz, Cetaz etc.	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
Cefalosporinas – 4ª Geração					
	Cefepima	*Maxcef*	1 e 2 g	Frasco-ampola	IM e IV

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Carbapenemas					
	Imipeném/ Cilastatina	*Tienam*	500 mg	Frasco-ampola	IM e IV
	Meropeném	*Meronem*	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
	Ertapeném	*Invanz*	1 g	Frasco-ampola	IV
Monobactâmicos					
	Aztreonam	*Azactam*	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
Aminoglicosídeos					
	Estreptomicina	**Estreptomicina – RENAME**	1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Sulfato de Estreptomicina	1 g	Frasco-ampola	IM e IV
	Gentamicina	**Gentamicina – RENAME**	20 mg e 80 mg	Ampola	IM e IV
		Sulfato de gentamicina – genérico	80, 160 e 280 mg	Ampola	IM e IV
		Garamicina, Gentamicin etc.	20, 40, 80, 160, 240 e 280 mg	Ampola	IM e IV
	Amicacina	**Amicacina – RENAME**	100 e 500 mg	Ampola	IM e IV
		Sulfato de amicacina – genérico	100, 250 e 500 mg	Ampola	IM e IV
		Amicilon	100, 250 e 500 mg	Ampola	IM e IV
Glicopeptídeos					
	Vancomicina	Cloridrato de vancomicina – genérico	500 mg	Ampola	IV
		Vancocina etc.	500 mg	Ampola	IV
	Teicoplanina	*Targocid*	200 e 400 mg	Ampola	IM e IV
Tetraciclinas					
	Tetraciclina	*Tetrex etc.*	500 mg	Cápsula	Oral
	Doxicilina	**Doxiciclina – RENAME**	100 mg	Drágea	Oral
		Cloridrato de doxiciclina – genérico	100 mg	Comprimido	Oral
		Vibramicina, Prodil	100 mg	Comprimido	Oral

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Tetraciclinas (continuação)					
	Minociclina	**Minociclina – RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
		Minomax, Minoderm	100 mg	Comprimido	Oral
	Tigeciclina	*Tygacil*	50 mg	Fraco-ampola	IV
Anfenicóis					
	Cloranfenicol	**Cloranfenicol – RENAME**	250 mg 125 mg/5 ml 500 mg	Cápsula Xarope/suspensão Frasco-ampola	Oral Oral IV
		Succinato sódico de cloranfenicol-genérico	1 g	Frascoampola	IV
		Quemicetina, Vixmicina	500 mg 1 g	Cápsula Frasco-ampola	Oral IV
	Tianfenicol	*Glitisol*	500 mg 2,5 g	Cápsula Granulado	Oral Oral
Macrolídeos, Azalídeos e Cetolídeos					
	Eritromicina	**Eritromicina – RENAME**	250 mg 125 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
		Pantomicina, Ilosone etc.	500 mg 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
	Espiramicina	*Rovamicina*	250 e 500 mg	Cápsula	Oral
	Claritromicina	**Claritromicina – RENAME**	250 mg	Cápsula	Oral
		Claritromicina – genérico	250 e 500 mg	Comprimido	Oral
		Klaricid etc.	500 mg 125 e 250 mg/5 ml 500 mg	Comprimido/UD Suspensão Frasco-ampola	Oral Oral IV
	Azitromicina	*Zitromax, Clindal etc.*	250 mg 500 mg 200 mg/5 ml 500 mg	Cápsula Comprimido Suspensão Frasco-ampola	Oral Oral Oral IV
Lincosamidas					
	Clindamicina	Clindamicina – genérico	300 mg	Ampola	IV
		Dalacin etc.	300 mg 300, 600 e 900 mg	Cápsula Ampola	Oral IV

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Lincosamidas (continuação)					
	Lincomicina	*Frademicina, Linco-Plus etc.*	500 mg 250 mg/5 ml 300 e 600 mg	Cápsula Xarope Ampola	Oral IM e IV
Rifamicinas					
	Rifampicina	**Rifampicina – RENAME**	300 mg 100 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
		Rifampicina + isoniazida – RENAME	300 mg + 200 mg	Cápsula	Oral
		Rifaldin etc.	300 mg 100 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
	Rifocina SV	*Rifocina spray*	*Spray*	*Spray*	Tópica
Quinolonas					
	Ác. pipemídico	*Pipurol, Pipram etc.*	400 mg	Comprimido	Oral
	Norfloxacino	Norfloxacino – genérico	400 mg	Comprimido	Oral
		Floxacin, Respexil	400 mg	Comprimido	Oral
	Ofloxacino	*Floxtat, Ofloxan etc.*	200 mg 400 mg	Comprimido Ampola	Oral IV
	Ciprofloxacino	**Ciprofloxacino – RENAME**	250 e 500 mg	Comprimido	Oral
		Ciprofloxacino – genérico	250 e 500 mg	Comprimido	Oral
		Cipro, Procin etc.	250 e 500 mg 100 e 200 mg	Comprimido Ampola	Oral IV
	Levofloxacino	*Levaquin Tavanic*	250 e 500 mg	Ampola e Comprimido	IV Oral
	Moxifloxacino	*Avalox*	400 mg	Ampola e Comprimido	IV Oral
Oxazolidinonas					
	Linezolida	*Zyvox*	600 mg	Comprimido Bolsa injetável	Oral IV
Sulfamidas					
	Sulfadiazina	**Sulfadiazina – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
		Sulfadiazina	500 mg	Comprimido	Oral

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Sulfamidas (continuação)					
	Sulfametoxazol+ Trimetoprima (cotrimoxazol)	**Sulfametoxazol + Trimetoprima – RENAME**	400 mg + 80 mg 200 mg + 40 mg/ 5 ml 400 mg + 80 mg	Comprimido Suspensão Ampola	Oral Oral IV
		Sulfametoxazol + Trimetoprima – genérico	400 mg + 80 mg 400 mg + 80 mg	Comprimido Ampola	Oral IV
		Bactrim, Infectim, Espectrim etc.	400 mg + 80 mg 800 mg + 160 mg 200 mg + 40 mg 400 mg + 80 mg	Comprimido Comprimido Dose Dupla (reforçado) Suspensão Ampola	Oral Oral Oral IV
Sulfonas					
	Dapsona-DDS	**Dapsona – RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
Nitrofuranos					
	Nitrofurantoína	*Macrodantina*	100 mg	Cápsula	Oral
Bismuto					
	Bismuto coloidal	*Peptulan*	120 mg	Comprimido	Oral
Antituberculose					
	Rifampicina	ver Rifamicinas			
	Isoniazida	**Isoniazida – RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
	Pirazinamida	**Pirazinamida – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
	Etambutol	**Etambutol – RENAME**	400 mg 125 mg/5 ml	Comprimido Xarope	Oral Oral
	Terizidona	**Terizidona – RENAME**	250 mg	Cápsula	Oral
	Etionamida	**Etionamida – RENAME**	250 mg	Comprimido	Oral
	Estreptomicina	Ver aminoglicosídeos			
Anti-hanseníase					
	Rifampicina	ver Rifamicinas			
	Dapsona	ver Sulfonas			
	Ofloxacino	ver Quinolonas			
	Clofazimina	**Clofazimina – RENAME**	100 mg	Cápsula	Oral
	Minociclina	ver Tetraciclinas			
Antianaeróbios					
	Clindamicina	ver Lincosamidas			
	Cloranfenicol	ver Propanodiol			

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
	Metronidazol	**Metronidazol – RENAME**	250 e 500 mg 200 mg/5 ml 500 mg	Comprimido Suspensão Ampola	Oral Oral IV
		Flagyl, Metronide etc.	250 e 400 mg 200 mg/5 ml 500 mg	Comprimido Suspensão Frasco	Oral Oral IV
	2 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIBACTERIANOS DE AÇÃO TÓPICA				
Isolados					
	Rifocina	*Rifocina spray*		*Spray*	Tópica
	Sulfadiazina de prata	*Dermazine etc.*		Pomada	Tópica
	Gentamicina	*Garamicina etc.*		Creme Colírio Pomada oftálmica	Tópica
	Neomicina	*Neomicina etc.*		Pomada	Tópica
	Tobramicina	*Tobrex*		Pomada Solução oftálmica	Tópica
	Mupirocina	*Bactroban*		Creme	Tópica
	Fucidina	*Verutex*		Creme	Tópica
	Prata	*Argirol etc.*		Colírio	Tópica
	Metenamina	*Sepurin etc.*		Comprimido	Oral
	Polimixina B	*Lidosporin*		Gotas otológicas	Tópica
Associados					
	Neomicina + Bacitracina	*Cicatrene, Nebacetin etc.*		Pomada creme	Tópica
	Neomicina + Polimixina B	*Otosporin etc.*		Gotas otológicas	Tópica
	Neomicina + Clostebol	*Novaderm, Trofodermin*		Creme cicatrizante	Tópica
	3 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIFÚNGICOS DE AÇÃO SISTÊMICA				
Poliênicos					
	Anfotericina B deoxicolato (convencional)	**Anfotericina B – RENAME**	50 mg	Frasco-ampola	IV
		Anforicin B, Unianf	50 mg	Frasco-ampola	IV
	Anfotericina B lipídica	*Ambisome Abelcet*	50 mg	Frasco-ampola	IV
Azóis Antifúngicos					
Imidazóis					
	Cetoconazol	**Cetoconazol – RENAME**	200 mg	Comprimido	Oral
		Cetoconazol – genérico	200 mg	Comprimido	Oral
		Nizoral, Candoral etc.	200 mg	Comprimido	Oral

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Tiazóis					
	Fluconazol	**Fluconazol – RENAME**	100 mg 200 mg	Cápsula Frasco	Oral IV
		Fluconazol - genérico	150 mg	Cápsula	Oral
		Zoltec, Zelix etc.	100 mg 50 mg/5 ml 200 mg	Capsula Suspensão Frasco	Oral Oral IV
	Itraconazol	Itraconazol – genérico	100 mg	Cápsula	Oral
		Sporanox, Itrazol	100 mg	Cápsula	Oral
	Voriconazol	*VFend*	50 mg 200 mg	Comprimido Cápsula Ampola	Oral Oral IV
Outros					
	Flucitosina	**Flucitosina – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
	Caspofungina	*Cancidas*	50 mg e 70 mg	Frasco-ampola	IV
	Griseofulvina	**Griseofulvina – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
		Fulcin, Sporostatin	500 mg	Comprimido	Oral
	Cotrimoxazol	ver Sulfonamida			
	Iodeto de potássio	*Iodeto de potássio*	Solução saturada	Solução	Oral
	Dapsona	ver Sulfonas			
Antipneumocistose					
	Cotrimoxazol	ver Sulfamidas			
	Pentamidina	**Pentamidina – RENAME**	300 mg	Ampola	IV
	Clindamicina + primaquina	Ver lincosamidas Ver antimaláricos			
4 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIFÚNGICOS DE AÇÃO TÓPICA					
Isolados					
	Nistatina	**Nistatina – RENAME**		Suspensão	Oral
		Nistatina – genérico		Suspensão	Oral
		Micostatin, Tricocet etc.		Drágea Suspensão Pastilha Creme	Oral Oral Oral Tópico
	Cetoconazol	*Nizoral, Cetonax etc.*		Creme Xampu	Tópica

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
	Clotrimazol Miconazol Tioconazol	*Canesten,* *Daktarin* *Tralen etc.*		Creme Solução Pó	Tópica
	Isoconazol			Gel	
	Tolciclato	*Tolmicol*		Creme Loção Pó	Tópica
	Violeta de genciana	*Violeta de genciana*		Solução	Tópica
Associados					
	Tolnaftato	*Quadriderm*		Creme	Tópica
	Anfotericina B	*Talsutin*		Creme	Tópica
5 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIPROTOZOÁRIOS DE AÇÃO SISTÊMICA					
Amebíase e Outros Protozoários Intestinais (Giárdia, Tricomonas, Balantídeo)					
	Metronidazol	ver Antibióticos Antianaeróbios			
	Tinidazol	ver Antibióticos Antianaeróbios			
	Secnidazol	*Secnidal, Secnizol etc.*	500 mg 450 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
	Teclozan	*Falmonox*	500 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
	Etofamida	*Kitnos*	500 mg 100 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
Malária					
	Cloroquina	**Cloroquina – RENAME**	150 mg 150 mg	Comprimido Ampola	oral IV
	Amodiaquina	**Amodiaquina – RENAME**	150 mg	Comprimido	Oral
	Primaquina	**Primaquina – RENAME**	15 mg	Comprimido	Oral
	Quinina	**Sulfato de Quinino – RENAME**	500 mg 500 mg	Comprimido Ampola	Oral IV
	Mefloquina	**Mefloquina – RENAME**	250 mg	Comprimido	Oral
	Artemisinina	**Artesunato – RENAME** **Artemeter – RENAME**	50 mg 200 mg 60 mg 80 mg	Comprimido Supositório Ampola Ampola	Oral Anal IV IM
	Artemeter + lumefantrina	**Coartemeter – RENAME**	20 mg + 120 mg	Comprimido	Oral
	Artesunato + mefloquina	**RENAME**	25 mg + 50 mg 100 mg + 200 mg	Comprimido infantil Comprimido adulto	Oral

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Antileishmaniose					
	Antimoniato de meglumina	**Glucantime – RENAME**	425 mg	Ampola	IM e IV
	Anfotericina B	ver Poliênicos em Antifúngicos			
	Pentamidina	ver Antipneumocistose			
	Miltefosina	*Impavido*	10 e 50 mg	Comprimido	Oral
Toxoplasmose					
	Sulfadiazina + pirimetamina	**Sulfadiazina** **Pirimetamina – RENAME**	500 mg 25 mg	Comprimido Comprimido	Oral
		Daraprim	25 mg	Comprimido	Oral
	Clindamicina	ver Lincosamidas			
	Espiramicina	ver Macrolídeos			
	Claritromicina	ver Macrolídeos			
Anticriptosporídeo					
	Roxitromicina	*Rulid, Rotram etc.*	300 mg	Comprimido	Oral
	Nitazoxanida	*Anita*	500 mg 250 mg	Comprimido Solução	Oral Oral
Doença de Chagas					
	Benznidazol	*Benznidazol* – **RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
		Rochagan	100 mg	Comprimido	Oral
Isosporíase					
	Cotrimoxazol	ver Sulfamidas			
	Nitazoxanida	ver criptosporídeos			
	Furazolidona	*Giarlan*	200 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
Microsporídeo					
	Albendazol	*Zentel, Zolben etc.*	200 mg 40 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
		6 – QUIMIOTERÁPICOS ANTIVIRAIS			
Nucleosídeos					
	Aciclovir	**Aciclovir – RENAME**	200 mg 250 mg	Comprimido Frasco-ampola	Oral IV
		Zovirax, Aviral etc.	200 mg 400 mg 250 mg Pomada oftálmica Creme	Comprimido Comprimido Frasco Pomada Creme	Oral Oral IV Tópica Tópica

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
	Ganciclovir	**Ganciclovir – RENAME**	500 mg	Frasco	IV
		Cymevene	500 mg	Frasco	IV
	Valganciclovir	*Valcyte*	450 mg	Comprimido	Oral
Outros					
	Foscanet	*Foscavir*	12 g	Frasco	IV
Antirretrovirais Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa					
	Zidovudina (AZT)	**Zidovurina – RENAME**	100 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
		Retrovir, Zidovir etc.	100 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
	Didanosina (ddI)	**Didanosina – RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
		Videx, Didax etc.	100 mg	Comprimido	Oral
	Estavudina (d4T)	**Estavudina – RENAME**	30 e 40 mg	Comprimido	Oral
		Zeritavir	30 e 40 mg	Comprimido	Oral
	Lamivudina (3TC)	**Lamivudina – RENAME**	150 mg	Comprimido	Oral
		Epivir	150 mg	Comprimido	Oral
	Abacavir	**Abacavir – RENAME**	300 mg	Comprimido	Oral
		Ziagenavir	300 mg	Comprimido	Oral
Não-nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa					
	Nevirapina	**Nevirapina – RENAME**	200 mg	Comprimido	Oral
		Viramune	200 mg	Comprimido	Oral
	Efavirenz	**Efavirenz – RENAME**	200 mg	Comprimido	Oral
		Stocrin	200 mg	Comprimido	Oral
	Delavirdina	**Delavirdina – RENAME**	200 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral
		Rescriptor			

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Nucleotídeo Inibidor da Transcriptase Reversa	Tenofovir	**Tenofovir – RENAME** *Viread*	300 mg	Comprimido	Oral
Inibidores da Protease					
	Indinavir	**Indinavir – RENAME** *Crixivan*	400 mg 400 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
	Ritonavir	**Ritonavir – RENAME** *Norvir*	100 mg 100 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
	Nelfinavir	**Nelfinavir – RENAME** *Viracept*	250 mg 250 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
	Fosamprenavir	**Fosampenavir – RENAME** *Telzir*	600 mg 600 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
	Atazanavir	**Atazanavir – RENAME** *Reyataz*	200 mg 150 mg	Comprimido	Oral
	Lopinavir + Ritonavir	**Lopinavir/ Ritonavir – RENAME** *Kaletra*	133,3 mg + 33,3 mg 80 mg + 20 mg	Comprimido Suspensão	Oral
	Darunavir	*Prezista*	300 mg	Comprimido	Oral
	Tipranavir + Ritonavir	*Aptivirus*	500 mg + 200 mg	Cápsulas	Oral
Inibidores da fusão					
	Enfuvirtida	*Fuzeon*	108 mg	Frasco ampola	SC
Inibidores da entrada					
	Maraviroque	*Celsentri*	300 mg	Comprimido	Oral
Inibidores da integrase					
	Raltegravir	*Isentress*	400 mg	Comprimido	Oral
	Dolutegravir	Em lançamento	50 mg	Comprimido	Oral
	Elvitegravir + ritonavir	Em lançamento	150 mg + 100 mg	Cápsula	Oral
7 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTI-HELMÍNTICOS					
Benzimidazóis					
	Tiabendazol	**Tiabendazol – RENAME** *Thiaben, Thianax etc.*	500 mg 250 mg/5 ml 500 mg 250 mg/5 ml	Comprimido Suspensão Comprimido Suspensão	Oral Oral Oral Oral
	Cambendazol	*Cambem*	180 mg 30 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
	Mebendazol	**Mebendazol – RENAME**	100 mg 100 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
		Pantelmin, Sirben etc.	100 mg 100 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
	Albendazol	**Albendazol – RENAME**	200 mg 200 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
		Zentel, Zolben etc.	200 mg 200 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
Fenilimidazóis					
	Levamisol	*Ascaridil, Cofasol etc.*	150 mg 80 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
Piperazina					
	Piperazina	*Xarope de Piperazina etc.*	500 mg/5 ml	Xarope	Oral
	Dietilcarbamazina	**Dietilcarbamazina – RENAME**	50 mg	Comprimido	Oral
		Hetrazan	50 mg	Comprimido	Oral
Quinoleínas					
	Oxamniquina	*Mansil*	250 mg 250 mg/5 ml	Comprimido Xarope	Oral Oral
	Praziquantel	**Praziquantel – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
		Cisticid, Cestox	500 mg 150 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
Avermectinas					
	Invermectina	**Invermectina – RENAME**	6 mg	Comprimido	Oral
Nitrotiazóis					
	Nitazoxanida	*Annita*	500 mg 100 mg/5 ml	Comprimidos Suspensão	Oral Oral

Continua

Tabela A3.1 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
		8 – DEGERMANTES			
Antissépticos Tópicos					
	Iodo – tintura	*Tintura de Iodo*		Líquido	Tópica
	Providona – iodo	*Povidine etc.*		Líquido	Tópica
	Clorexidina	*Chlorohex, Silvex etc.*		Creme Sabão líquido	Tópico
	Triclosan	*Fisohex*		Sabão líquido	Tópica
	Permanganato de potássio	*Permanganato de potássio*		Pó para solução Pastilhas para solução	Tópica Tópica

Obs.: Na relação dos produtos farmacêuticos, em negrito, estão os medicamentos que constam da relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde do Brasil e que podem ser disponíveis em centros médicos governamentais de atendimento à saúde. Grifados estão os medicamentos disponíveis em apresentações farmacêuticas genéricas, isto é, com a garantia de qualidade da Lei 9.787/99 e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde do Brasil. Em itálico, estão exemplos de especialidades farmacêuticas comercializadas no Brasil contendo o princípio ativo (substância química) dos diferentes antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos e de antissépticos tópicos.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Lista de Medicamentos Genéricos. Atualizada até 30/01/2013; Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8ca559804e5f54a09761dfd762e8a5ec/Registrados_por_ordem_alfabetica_DCB.pdf?MOD=AJPERES_2008.pdf); JBM. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2012/13. 40ª ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2012.

Índice Remissivo

A

Abacavir, 521
7-ACA, ver Ácido 7-aminocefalosporânico
Ação
  anti-inflamatória dos antibióticos, 2
  curarizante dos antibióticos, 254
Aciclovir, 473
Acidente vascular por antibióticos, 63
Ácido N-acetilmurâmico, 26
Ácido
  6-aminopenicilânico, 6, 9
  7-aminocefalosporânico, 6, 9
  acético, 1, 605
  benzoico, 583
  bórico, 605
  caproico, 584
  clavulânico, 42, 51, 395
  fólico, 32
  folínico, 32
  fusídico (ver Fucidina)
  nalidíxico, 374
  paraaminobenzoico, 32
  paraaminossalicílico, 403
  pipemídico, 375
  propriônico, 584
  salicílico, 583
  undecilênio, 584
Actinospectacina, ver Espectinomicina
Adefovir, 481, 487
Adenina-Arabinosídeo, ver Vidarabina
Adesinas, 34
Aditivos em antimicrobianos, 13
Administração de antimicrobianos, 90
ADN-girase, 33
ADN-polimerase, 33
Aerossol (antimicrobianos em),157
Afinidade de antibióticos, 26
Agranulocitose (e antimicrobianos), 351, 402
Água boricada, 605
Água
  de Dalibour, 584
  oxigenada, 1, 565
  sanitária, ver Hipoclorito de sódio
Albendazol, 460
Alcalóides, 433
Álcool e antimicrobianos, 81
Aleitamento (e antimicrobianos), 136
Alergia a antimicrobianos, 58
Algas (infecção por), 13
Alimentos (e antibióticos orais), 57, 62
Amantadina, 483
Ameba de vida livre, 428
Amicacina, 12, 259
Aminociclitóis, 12
Aminoglicosídeos, 12, 29, 30, 33, 126, 241-268
Aminopenicilinas, 193
4-Aminoquinoleínas, 438
8-Aminoquinoleínas, 436
Aminosidina, 12, 262
Amitiozona, ver Tiacetazona
Amodiaquina, 4, 441
Amorolfina, 583
Amoxicilina, 34, 193
Amoxicilina/Ácido clavulânico, 198
Amoxicilina/Sulbactam, 198
Ampicilina, 13, 25, 193
Ampicilina/Sulbactam, 196
Amprenavir, 124
Anafilaxia por antibióticos, 149
Anemia por antibióticos, 60
Anfotericina B, 12, 125, 552
Anidulafungina, 563
Ansamicina, ver Rifabutina
Antabuse (efeito dos antimicrobianos), 81
Antagonismo
  de antimicrobianos, 80
  microbiano, 4
Antiácidos e antibióticos orais, 79
Antiadesinas, 34
Antibiograma, 17
Antibióticos,
  antifólicos, 347
  antifúngicos, 13,552
    não poliênicos, 561
  anti-helmínticos, ver Drogas anti-helmínticas
  antimicobactérias, 395
  antineoplásicos, 7
  antiprotozoários, ver Drogas antiprotozoárias

bactericidas,33
bacteriostáticos,11
classificação, 11-16
conceitos, 7
concentração bactericida mínima, 49
concentração inibitória mínima, 15
concentração intracelular,197, 209, 220, 222, 224, 245, 281, 284, 297, 301, 304, 307, 329, 339
concentração subinibitória,42
efeitos colaterais, 57
hidrofílicos,136
imunidade (e), 8
lipofílicos, 136
mecanismo de ação, 23
microrganismos produtores, 7
naturais, 5
na gravidez, 127
na insuficiência hepática, 60
na insuficiência renal, 104, 117
na lactação, 134
no obeso, 138
no paciente idoso, 125
no recém-nascido, 136
origem, 8
poliênicos, 552
princípios de uso, 87
semissintéticos, 9
sintéticos, 9
uso
em aerossol, 90
intracavitário, 90
intracisternal, 90
intramuscular, 57, 92
intrarraquiano, 90
intravenoso, 57, 92
intraventricular, 90
oral, 57, 90
profilático, 146
retal, 90
tópico, 90
Antimicrobiano(s)
efeitos adversos, 57- 64
estudo dos, introdução ao, 1-10
histórico, 1
mecanismo de ação, 23-35
na gravidez, 127
na lactação, 134
no leite, 134
no(s) paciente(s) com
insuficiência renal, 101
idoso, 125
hepatopatia grave, 102
obeso, 136
na insuficência hepática, 60
no recém-nascido, 136
uso
na insuficiência renal, 104, 117
profilático, 145-176
Antibioticoterapia (noções gerais), 5, 6
Anticódon, 30
Anticoncepcionais e antibióticos, 63
Antifúngicos, 13
Anti-helmínticos, 13 (*v. tb*. Drogas anti-hemínticas)
Anti-inflamatória (ação de antibióticos), 563
Antimaláricos (ver Drogas antimaláricas)
Antimicobactérias, 395
Antimicrobianos tópicos, 90
Antimoniais, 413
Antimoniato de N-metilglucamina, 414
Antiprotozoários,ver Drogas antiprotozoárias
Antirrepressor, 216
Antirretrovirais, 495-549
Antissépticos, 351
Antivirais, 15, 471-493
Aparelho renal (efeitos tóxicos), 59
Apendicectomia, 170
6-APA, ver Ácido 6-aminopenicilânico
Ara-A, ver Vidarabina
Arabinosídeos, ver Nucleosídeos
Ara-C, ver Citarabina
Arbecacina, 263
Arsenicais, 421
Arsobal, ver Melarsoprol
Arteeter, 447
Arteflene, 447
Artemeter, 444
Artemisinina, 443
Artesunato, 444
Artrópodes (antibióticos contra), 351
Aspidium, ver Extrato de feto macho
Associação de antibióticos, 34, 89
Atazanavir, 535
Atovaquona, 425
e proguanil, associação de 450
Aureofungina, 337
Aureomicina, ver Tetraciclinas
Autolisinas, 27
Automatização (antibiograma), 17
Avermectinas, 595
Avoparcina, 276
Axetil cefuroxima, 213
Azalídeos, 295
Azidotimidina, ver Zidovudina
Azitromicina, 12, 307
Azlocilina, 201
Azóis antifúngicos, 45, 565
AZT, ver Zidovudina
Aztreonam, 12, 237
Azulfidina, 355

B

Bacitracina, 600
Bactérias
  anaeróbias, 56, 53
  atípicas, 52
  defectivas, 40
  gram-negativas, 13
  gram-positivas, 13
  intracelulares, 52
Bacteriófagos, 40
Bacteróides, 14
BAL, ver Dimercaprol
Barreira
  hematoencefálica, 95
  hemoliquórica, 95
  hemo-ocular, 92
Benzatina, 76
Benzilpenicilina, ver Penicilina G
Benznidazol, 420
Beta-lactamases, 12
Beta-lactâmicos, 12, 177
Bile (eliminação biliar de antibióticos), 96
Biliar (cirurgia e antibióticos), 168
Biodisponibilidade, 90
Biotransformação de antibióticos, 77, 118
Bismuto, 52
Blastomicose, 290, 417
Bloqueio neuromuscular por antibióticos, 59

C

Cabeça e pescoço (cirurgia da), 169
Cambendazol, 459
Capreomicina, 395
Carbapenemas, 125, 231-240
Carbapenemases, 43
Carbenicilina, 52
Carboxipenicilinas, 200
Cardiotoxicidade dos antimicrobianos, 60
Cardiovascular (cirurgia - profilaxia), 163
Caspofungina, 12, 561
Cefalosporinas, 12, 125, 207-230
Cefalosporinas
  da primeira geração, 13, 14, 208
  da segunda geração, 213
  da terceira geração, 217
  da quarta geração, 224
  da quinta geração, 225
Cefaclor, 215
Cefadroxil, 211
Cefalexina, 15, 211
Cefalotina, 208
Cefamicinas, 12, 207
Cefazolina, 208
Cefepima, 14, 224
Cefixima,51
Cefotaxima, 218
Cefoxitina, 14, 216
Cefprozila, 215
Ceftazidima, 14, 222
Cetobiprole medocaril, 225
Ceftriaxona, 220
Cefuroxima, 213
Cérebro (antimicrobianos - concentração), 124
Cesariana (antibióticos na), 165
Cetoconazol, 566
Cetolídeos, 12, 295
Cetromicina, 309
Choque, 78
  interferência na absorção de antibióticos, 91
  por antibióticos, 63
Ciclopirox olamina, 583
Cicloserina, 396
Cidofovir, 480
Chinghaosu, 443
Cilastatina, 632
Cinchonismo, 434
Ciprofloxacino, 378
Cirrose e uso de antibióticos, 118, 121
Cirurgia(s) (profilaxia)
  antibióticos profiláticos, 160
  contaminadas (profilaxia), 168
  ginecológica por via abdominal, 165
  infectada, 171
  limpas, 163
  potencialmente contaminadas, 167
Cistoscopia (uso de antibióticos), 149
Citarabina, 473
Citocromo P450, 78
Citomegalia, ver Citomegalovirose
Citomegalovirose, 158
Citosina-arabinosídeo, ver Citarabina
Clamídias, 13
Claritromicina, 13, 304
Classificação dos antibióticos, 11-16
Clindamicina, 12, 126, 319
Clinafloxacino, 384
Clofazimina, 14, 403
Clonorquíase, 440
Cloranfenicol, 14, 126, 328
Cloroquina, 438
Clortetraciclina, ver Tetraciclinas
Clotrimazol, 568
Cloxacilina, 79
Cobre, 583
Colangiografia endoscópica (e antibióticos), 172
Colírio de antibióticos, 167
Colistina, 593
Colite pseudomembranosa, 61
Colo (cirurgia e antibióticos), 169

Concentração
bactericida mínima, 18, 49
inibitória mínima, 15, 18
subinibitória, 42
Conjugação, 41
Conjuntivites, 257
Contaminada (cirurgia - profilaxia), 167
Coqueluche, 150
Coração e antibióticos, ver Cardiotoxicidade
Coração (cirurgia - profilaxia), 163
Cotrimoxazol, 49
Craniotomia (profilaxia), 164
Crescimento e antibióticos, 23. 25, 27
Criptocose, 158
Cristal violeta, ver Violeta de genciana
Critérios para o uso
profilático de antibióticos, 147
racional de antimicrobianos, 87-100
Curarizante (efeitos dos antibióticos), 254
Curetagem (e antibióticos), 165

D

Dakin (líquido de), 605
Dalbavancina, 276
Dalfopristina, 12
Dalibour (água de), 584
Dapsona, 40, 156
Daptomicina, 12, 277
Daraprim®, ver Pirimetamina
Darunavir, 536
Deidropeptidase renal, 232
Delavirdina, 525
Depressão medular (por antimicrobianos), 31
Descontaminação seletiva, 152
Desfluoroquinolonas, 384
Desnutrição (e antimicrobianos), 91
Desrepressão (e antibióticos), 42
Diabetes
antibióticos como causa, 138
interferência na absorção, 92
Diamidinas aromáticas, 415
Diaminopirimidinas, 347
Diarreia
antimicrobianos na, 126
por antimicrobianos), 57, 61
Dicloroacetamida (derivados), 412
Dicloxacilina, 14
Didanosina, 520
Dietilcarbamazina, 456
Difluorometilornitina, 424
Difteria (profilaxia), 150
Diidroestreptomicina, 251
Dimercaprol, 422
Dipeptidase renal e imipeném, 232
Diritromicina, 12
Discrasia sanguínea (por antimicrobianos), 60
Dolutegravir, 540
Doripeném, 236
Dose de antimicrobianos, 96
em recém-nascidos, 137
insuficiência hepática, 102
insuficiência renal, 104
Doxiciclina, 120
Drogas
antiprotozoárias, 407-432
antiamebianas, 407
antifólicas, 347
antifúngicas, 551-590
anti-helmínticas, 455-470
antimaláricas, 433-453
antigiárdia, 407
utilizadas no tratamento das tripanossomíases, 420
Duodeno (cirurgia e antibióticos), 167
Duração da terapêutica antimicrobiana, 97

E

Econazol, 569
Efavirenz, 525
Efeitos
adversos por hipersensibilidade do hospedeiro, 58
colaterais dos antimicrobianos, 57-64
metabólicos e imunológicos, 61
nocivos
na gestante, 95
para o feto, 127
pós-antibiótico, 92
tóxicos, 58
Eflornitina, 424
Efluxo, 45
Eliminação dos antimicrobianos, 79, 95
Elvitegravir, 540
Emetina, 2
Encéfalo (concentração de antibióticos), ver Cérebro
Endocardite (profilaxia antibiótica), 148
Enfuvirtida, 538
Entecavir, 487
Enterocolite pseudomembranosa,
Entricitabina, 522
Enxofre
coloidal, 367
e seus derivados, 351
precipitado, 367
sublimado, 367
Enzima (s)
ADN-girase, 33
ARN-polimerase, 33
adeniltransferase, 43, 245
autolíticas, 25

beta-lactamases,42
carboxipeptidases, 26
cefalosporinases, 43
endopeptidase, 26
exonuclease, 33
inativadoras
da fosfomicina, 31
de aminoglicosídeos, 43
do cloranfenicol , 328
induzidas, 216
integrase, 539
microssomais, 516
na síntese
da parede celular, 28
do ADN cromossômico, 29
proteica, 30, 34
nitrorredutase, 328
nucleotidiltransferases, 245
penicilinases, 43
proteases, 82
topoisomerases, 33, 371
transcriptase reversa, 515
Eperozolida, 389
Episiotomia (profilaxia antibiótica), 172
Epstein-Barr vírus, 472
Ergosterol (ação de antibióticos), 552
Ertapeném, 235
Erisipela (profilaxia antibiótica), 160
Eritromicina, 12, 295
Esferoplasto,38
Esôfago (cirurgia e antibióticos), 167
Espaço periplásmico, 24
Espectinomicina, 12, 261
Espectro de ação, 13
Espermatogênese (e antibióticos), 564
Espiramicina, 12, 301
Esplenectomia (profilaxia antibiótica), 154
Estabilidade de antimicrobianos, 75
Estavudina, 518
Estimulação imunitária por antimicrobianos, 551
Estômago (cirurgia e profilaxia antibiótica), 167
Estreptograminas, 12, 310
Estreptomicina, 12, 253
E-teste, 18
Etambutol, 14, 400
Etionamida, 14, 398
Etofamida, 413
Etravirina, 527
Excreção de antibióticos, 79, 95
Exclusão de antibióticos, 45

F

Fanciclovir, 476
Fanconi, ver Síndrome de
Farmacocinética dos anatimicrobianos, 75
Farmacodinâmica dos antimicrobianos, 80
Fator
de transferência de resistência, 39
F (fertilidade), 41
R, 41
Febre reumática (profilaxia), 147
Fenilimidazol (derivados), 462
Fenol, 2
Fenoximetilpenicilina, 204
Feridas traumáticas (profilaxia antibiótica), 168
Feto
antimicrobianos no, 95
macho (extrato de), 455
Ficina, 455
Filicina, 455
Fígado (e antibióticos), 60, 102
Figueira brava, 455
Fímbrias, 41
Fissura lábio-palatina (cirurgia e antibióticos), 165
Flor de enxofre, ver Enxofre sublimado
Flora bacteriana (alterações), ver Microbiota endógena
Flucitosina, 580
Fluconazol, 45, 569
Fluoroquinolonas, 39
Fomivirsen, 482
Formas L, 24
Fosamprenavir, 533
Foscarnet, 481
Fosfolipídios, 419
Fosfomicina, 12, 597
Framicetina, 262
Fratura (profilaxia antibiótica), 164
Fucidina, 600
Fungicida (antimicrobianos), 23
Fungidicina, ver Nistatina
Furazolidona, 602
Fusafungina, 601
Fusidato de sódio, ver Fucidina

G

Gabromicina, ver Aminosidina
Ganciclovir, 477
Gastroduodenal (cirurgia e antibióticos), 167
Gastrostomia (profilaxia antibiótica), 172
Gatifloxacino, 373
Gemifloxacino, 382
Gentamicina, 12, 254
Glicilciclinas, 12, 343
Gliconato pentavalente de sódio e antimônio, 414
Glicopeptídeos, 12, 270
Glucantime®, 414, 415
Gravidez e antimicrobianos, 127
Griseofulvina, 13, 126, 563

H

Haloacetamida, 412
Halofantrina, 447
Hematológicas (alterações por antibióticos), 31
Hemólise por antibióticos, 58
Hemorragia por antibióticos, 126
Hepatite por antimicrobianos, 118
Hepatopatias e uso de antimicrobiano, 102
Hepatotoxicidade de antimicrobianos, 60
Herxeheimer (reação de), 63
Hidrofilia dos antibióticos, 136
Hidroxinaftoquinonas, 425
Hipoclorito de sódio, 605
Hipercolesterolemia (ação de antibióticos), 262
Hipersensibilidade a
  antimicrobianos, 58
  penicilinas, 188
Hiperpotassemia por antibióticos, 126
Hipoclorito de sódio, 605
Hipoglicemia (por antibióticos), 63, 373
Hipopotassemia por antibióticos, 61
Hipoprotrombinemia por antibióticos, 131
Hipossulfito de sódio, 583
Hipovitaminose por antibióticos, 61
Histerectomia (profilaxia antibiótica), 168
Humor vítreo (antibióticos no), 95

I

Iatrogenia por antimicrobianos, 57
Iclaprim, 351
Idade e antibióticos, 89
Idoso (uso de antimicrobianos), 90
Idoxuridina, 472
Íleo (cirurgia e antibióticos), 169
Imidazóis antifúngicos, 566
Imipemida, ver Imipeném
Imipeném, 42
Imipeném/Cilastatina, 232
Impermeabilidade (nas bactérias), 27
Imunidade
  e antimicrobianos, 8
  nos recém-nascidos, 90
Imunocomprometido, ver Paciente imunocomprometido
Imunodeficiência humana (vírus), ver Anti-HIV
Imunomoduladores (antimicrobianos), 263
Inativação dos antibióticos, 9
Inativação enzimática, 42
Incompatibilidade dos antibióticos, 65, 75
Indinavir, 531
Indiscriminado, ver Uso indiscriminado
Indução de beta-lactamases, 42
Indução
  de resistência, 42
  enzimática, 42
  microssomal, 79
Infecção(ões)
  sexualmente transmissíveis (profilaxia antibiótica), 151
  urinária recorrrente (profilaxia antibiótica), 154
Inflamação e antimicrobianos, 95
Inibição de enzimas microssomais, 79, 121
Inibidores de
  beta-lactamases, 12, 53, 177
  de proteases, 77, 488, 529
Insuficiência
  cardíaca e antimicrobianos, 60
  hepática e antimicrobianos, 60
  renal e antimicrobianos, 101
Interações medicamentosas dos antimicrobianos, 65, 85
Intervalo de doses, 148
Intestino (cirurgia e antibióticos), 169
Intracavitário (uso de antibióticos), 90
Intracelular (microrganismos e antimicrobianos), 90
Intramuscular (uso de antimicrobianos), 90
Intraocular (uso de antimicrobianos), 95
Intrarraqueano (uso de antimicrobianos), 90
Intravenoso (uso de antimicrobianos), 90
Intraventricular (uso de antimicrobianos), 90
Iodetos, 582
Iodeto de potássio, 582
Íons e antibióticos, 61
Ipecacuanha, 2
Iproniazida, 14
Isoconazol, 569
Isoniazida, 14, 126, 397
Isoxazolilpenicilinas, 44
Itraconazol, 45, 572
Ivermectina, 13, 595

K

Kernicterus, 123

L

Lactação, uso de antimicrobianos, 134
Lamivudina, 487, 519
Laxativos e antimicrobianos,
Leite
  antibióticos no, 298
  interferência na absorção, 76
Leptospirose (profilaxia) , 155
Leucopenia por antimicrobianos, 402
Levamisol, 462

Levofloxacino, 380
Ligação protéica, 139
Lincomicina, 12, 14, 126, 317
Lincosamidas, 12, 317-326
Linezolida, 14, 389
Lipofilia dos antibióticos, 139
Lipopeptídeos, 12, 277
Lipossolubilidade, 123
Líquido
  amniótico (concentração de antimicrobianos), 127
  cefalorraquidiano (concentração de antimicrobianos), 95
  de Dakin, 605 (*v. tb.* Hipoclorito de sódio)
Lomefloxacino, 127
Lopinavir, 124, 534
Lumefantrina, 449

M

Má absorção e antimicrobianos, 61
Macrolídeos, 11, 12, 13, 31, 127, 295
Malária (profilaxia antibiótica), 155
Malformações fetais e antimicrobianos, 95
Maraviroque, 541
Marcapasso (profilaxia antibiótica), 172
Mebendazol, 459
Mecanismos de ação dos antibióticos, 23
Mecanismos de defesa e antibióticos, ver Imunidade
Mefloquina, 441
Meglumina, ver "Glucantime"
Meia vida dos antibióticos, 93
Mel (ação antimicrobiana), 1
Melarsen, 422
Melarsoprol, 422
Mel B, ver Melarsoprol
Membrana amniótica (ruptura e antibióticos), 149
Membrana
  citoplasmática, 28
  externa, 24
  interna, 28
Meningocócica (infecção, profilaxia), 150
Mepartricina, 561
Meropeném, 42, 234
Metabolismo
  ação dos antibióticos, 121
  dos antibióticos, 121
Meticilina, 15
  resistente, 47
Metilglucamina, ver "Glucantime"
Metilparabeno, ver Aditivos em antimicrobianos
Metilpartricina, 561
Metotrexato, 77
Metoxicefalosporinas, ver Cefamicinas
Metronidazol, 14, 408
Micafungina, 562
Miconazol, 568
Microbiota endógena e antimicrobianos, 250
Miltesofina, 419
Minociclina, ver Tetraciclinas
Monobactâmicos, 12, 14, 237
Mordeduras (profilaxia antibiótica), 152
Morfazinamida , 400
Moxifloxacino, 383
Mupirocina, 601
Mutação, 40

N

N-acetilglucosamina, 26
N-acetilmurâmico, 26
Naegleria fawleri, ver Ameba de vida livre
Nafcilina, 191
Nefrotoxicidade de antimicrobianos, 139
Nelfinavir, 532
Neomicina, 12, 261
Netilmicina, 12, 260
Neuraminidase, 484
Neuraminidase (inibidores), 484
Neurites por antimicrobianos, 59, 376, 391
Neurocirurgia (profilaxia antibiótica), 164
Neurotoxicidade de antimicrobianos, 59
Neutropênico (profilaxia no paciente), 152
Nevirapina, 523
N-formimidoiltienamicina, ver Imipeném
Nifurtimox, 421
Nimorazol, 412
N-metilglucamina, ver Glucantime®
Nistatina, 12, 560
Nitazoxanida, 604
Nitrofuranos (derivados), 601
Nitrofurantoína, 14, 603
Nitrofurazona, 602
Nitrofural, 602
Nitrofurfurilidene, ver Nifurtimox
Nitroimidazol, 507
5-Nitroimidazóis, 407
Nitrotiazóis, 604
Norfloxacino, 14, 375
Nucleoproteínas, 30
Nucleosídeos, 486
  análogos
    da guanosina, 473
    de adenina, 473
  antivirais
    pirimidínicos , 472
    antivirais purínicos , 473
  pirimidínicos
    arabinosídeos, 473
    com ação antirretroviral, 473
    halogenados, 472
Nucleotídeos, 487

O

Obesidade e antibióticos, 136
Ofloxacino, 377
Oftalmia neonatal (profilaxia antibiótica), 151
Oftalmologia (cirurgia, profilaxia), 167
Óleo de quenopódio, ver Quenopódio
Oral (administração de antimicrobianos), 91
Oritavancina, 12, 276
Origem dos antibióticos, 8
Ortopédica (cirurgia e antibióticos), 164
Oseltamivir, 484
Otorrinolaringológica (cirurgia e antibióticos), 169
Oxacilina, 11, 14, 192
Oxamniquina, 463
Oxazolidinonas, 389-393
Oxiconazol, 569
Oxitetraciclina, ver Tetraciclinas

P

PAS, ver Ácido paraaminossalicílico
Paciente (s)
  em UTI (profilaxia de infecção), 153
  idoso (uso de antibióticos), 125
  imunocomprometido, 156, 157
Pamoato de
  pirantel, 467
  pirvínio, 467
Pancreatite por antimicrobianos, 172
Panipeném, 236
Papulacandinas, 561
Parabeno, ver Aditivos em antimicrobianos
Paraefeitos dos antibióticos, ver Efeitos colaterais
Parede celular bacteriana, 24
Paromomicina, 262
Parto (profilaxia antibiótica), 172
Partricina, 561
Pefloxacino, 95
Penam, Penama, 12
Penciclovir, 476
Peném, Penema, 231
Penicilinas, 12, 13, 14, 178
Penicilina(s)
  análogos, 178
  G, 11, 14
  G Benzatina, 92
  G Procaína, 92
  V, 190
Penicilinase, ver Beta-lactamase
Pentamidina, 416
Pentostan®, 414
Peptidil-transferase, 30
Peptidoglicano, 26
Permanganato de potássio, 584
Permeabilidade
  da membrana, 28
    externa, 27
  seletiva, 28
Persistência, 38
Pescoço (cirurgia, profilaxia), 169
Peso (aumento e antibióticos), 138
pH e antibióticos, 66
Piolho (ação de antimicrobianos), 359
Piperacilina, 14, 202
Piperazina, 455
Pirantel, 467
Pirazinamida, 14, 399
Pirazino-isoquinoleínas,
Pirimetamina , 347, 348
Pirimidina (derivados), 347
Pirodavir, 489
Piroplasmose, ver Babesiose
Pirvínio, 467
Placenta (e passagem de antibióticos), 127
Plaquetopenia por antibióticos, ver Trombocitopenia
Plasmídios, 39
Plasmoquina, ver Pamaquina
Plástica (cirurgia e profilaxia), 165
Pleconaril, 489
Pneumocandinas, 561
Poliênicos, 11, 12
Polimerização, 26
Polimixina(s), 11, 12, 13, 92
  B, 15, 591
  E, ver Colistina
Poros, 27
Posaconazol, 576, 580
Pós-antibiótico (efeito), 92
Praziquantel, 465
Preservativos em antibióticos, ver Aditivos
Primaquina, 437
Princípios gerais da antibioticoterapia, 5, 6
Probenecida, 184
Probiótico, 8
Procaína, 180
Pró-droga, 9
Produção de antibióticos, 9
Profilaxia antibiótica, 146
Profilaxia em cirurgia, 147, 162
Profilaxia em medicina clínica, 147
Próstata
  cirurgia e profilaxia, 167
  concentração de antimicrobianos, 94
Prostatectomia, 168
Próteses vasculares (infecção e profilaxia), 148
Protionamida, 399
Pulmonar (cirurgia e profilaxia), 166
Punica, ver Romãzeira
PZA, ver Pirazinamida

Q

Qinghaosu, ver Chinghaosu
Queimaduras (uso de antibióticos), 171
Quenopódio, 455
Quimioterapia,
de tripanossomíase africana, 421
da doença de Chagas, 420
Quimioterápicos, 13, 14, 629-643
antivirais, 474
Quina, alcaloides da, 433
Quinina, 433
Quinoleínicos, derivados de, , 463
Quinoleíno-metanóis, 441
Quinolonas, 14, 127, 371-388, 404
Quinupristina/Dalfoprisina, 12, 47, 310

R

Raltegravir, 539
Ravuconazol , 579, 580
Reação de Herxheimer, 63
Recém-nascido (antibióticos em), 136
Receptor, 45
Redutase, 46
Replicação do cromossomo, 23
Resistência bacteriana, 11, 13, 16, 37-56
Resistência - medidas de combate, 53
Retal (uso de antibióticos), 90
Reto (cirurgia e antibióticos), 169
Retrovírus, ver antirretrovírus
Ribavirina, 486
Ribossomo, 45
Rifabutina, 292
Rifamicinas, 12, 281-294, 283
Rifampicina, 13, 14, 126
Rilpivirina, 527
Rifocinas, ver Rifamicinas
Rim (eliminação renal de antimicrobianos), 96
Rim (insuficiência renal e uso de antimicrobianos), 104-117
Rimantadina, 483
Ritonavir, 124, 530
Romã, 1
Romãzeira, 455
Rosoxacino, 375Roxitromicina, 12, 303
Ruptura de membrana amniótica (profilaxia), 149

S

Saccharomyces boullardi, 8
Santa Maria, erva, ver Quenopódio
Saquinavir, 529
Sarampo, 486
Secnidazol, 412
Semissintéticos (antibióticos), 9
Sertaconazol, 569
Sindrome do bebê cinzento, ver Síndrome cinzenta
Síndrome cinzenta, 135
Síndrome de Fanconi, 60, 528
Síndrome gripal da rifampicina, 292
Síndrome do homem vermelho, 291
Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), 495
Síndrome do pescoço vermelho, 63
Sinergismo, 181
Síntese de ácidos nucléicos, 46
Síntese protéica, 29
Sistema hematopoiético e antibióticos, 60
Sistema nervoso e antibióticos, 59
Sitafloxacino, 384
Situações especiais (uso de antibióticos), 101-1434
Situações especiais (uso de antimicrobianos), 101-144
Soframicina, 262
Subinibitória (concentração), 42
Sulbactam, 12
Sulfadiazina, 353
Sulfadiazina-argêntica, ver Sulfadiazina-prata
Sulfadiazina-prata, 354
Sulfadoxina, 354
Sulfamerazina, 353
Sulfametazina, 252
Sulfametoxazol, 353
Sulfametoxazol + Trimetoprima, 14
Sulfas, ver Sulfonamidas
Sulfasalazina, 355
Sulfeto de selênio, 583
Sulfonamidas, 126, 351, 352
Sulfonas, 14, 351, 365
Superinfecção, 61
Suramina, 423
Surdez e antibióticos, 121

T

Tártaro emético, 3
Tartarato de potássio e antimônio, ver Tártaro emético
Tartarato de sódio e antimônio, 3
Tazobactam, 12
Tazobactam-piperacilina, 203
Tecidos (distribuição de antimicrobianos), 139
Teclozan, 412
Tedizolida, 393
Teicoplanina, 274
Telavancina, 276
Telitromicina, 309
Tenofovir, 528
Teratogênese de antimicrobianos, 133
Terbinafina, 581
Terizidona, 396

Terramicina, ver Tetraciclinas
Teste de sensibilidade, ver Antibiograma
Tétano (profilaxia antibiótica), 150
Tetraciclinas, 11, 12, 13, 14, 126, 337
Tiabenzazol, 457
Tiacetazona, 402
Tianfenicol, 11, 12,13, 333
Ticarcilina, 14
Ticarcilina/ácido clavulânico, 200
Tienamicina, 12, 232
Tigeciclina, 343
Tinidazol, 411
Tioconazol, 462, 569
Tipranavir, 537
Tirotricina, 11, 12, 600
Tissular, ver Tecidos
Tobramicina, 12,, 14, 258
Tolciclato, 582
Tolerância, 37, 181
Tolnaftato, 582
Tomopeném, 236
Tópico (uso de antimicrobianos), 90
Topoisomerases, 33
Torezolida, 393
Toxicidade dos antimicrobianos, ver Efeitos colaterais
Toxoplasmose, 157
Transcriptase reversa, 285
Transdução, 41
Transferase ribossômica, 30
Transferência de resistência, 41
Transformação, 40
Translocação, 30
Transplante de órgãos (cirurgia, profilaxia), 166
Transporte, ver Sistema de
Transposição, 41
Transposon, 40, 43
Tratamento intensivo (profilaxia antimicrobiana),
Traumatismos (profilaxia antibiótica), 170
Triazóis, 569
  da segunda geração, 574
Triclabendazol, 462
Trimetoprima, 347, 349
Trimetrexato, 425
Triparsamida, 422
Tromantadina, 483
Trovafloxacino, 384
Tuberculose (profilaxia antibiótica), 150

U

Ureidopenicilinas, 201
Uretra (cirurgia, profilaxia), 168
Urológica (cirurgia e profilaxia), 168
Uso
  indiscriminado de antibióticos, 146
  profilático dos antimicrobianos, 145-176
Uveíte por toxoplasmose, ver Toxoplasmose

V

Valaciclovir, 476
Valganciclovir, 479
Vancomicina, 11, 12, 14, 270
Variotina, 12
Vasculite por antimicrobianos,
Vesícula biliar (cirurgia, profilaxia), 168
Veterinária (uso de antibióticos em), 87
Vias de administração, 90
Vidarabina, 473
Violeta
  de genciana, 584
  de metila, ver Violeta de genciana
Viomicina, 396
Vira-A, ver Vidarabina
Virazole, ver Ribavirin
Viroses (drogas), ver Antivirais
Vírus da imunodeficiência adquirida, ver Anti-HIV e
  síndrome de imunodeficiência adquirida
Voriconazol, 574

Z

Zalcitabina, 81
Zanamivir, 484
Zidovudina, 516

Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico

Terceira edição

Edição Revista e Atualizada

TABELAS DE CONSULTA RÁPIDA

Walter Tavares

Atheneu

Apresentação

Este livreto, que acompanha e é parte integrante do livro *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico,* contém tabelas indicativas sobre o uso de substâncias antimicrobianas e antiparasitárias. Seu objetivo é auxiliar o médico, oferecendo um instrumento de consulta rápida sobre as condutas terapêuticas frente a uma determinada situação infecciosa. Entende-se por infecção o processo mórbido causado por agentes infecciosos no interior do organismo, sejam microrganismos (vírus, bactérias, fungos e protozoários) ou parasitas pluricelulares (helmintos). Este pequeno livro contém tabelas com as doses usualmente utilizadas das substâncias anti-infecciosas e as apresentações mais encontradas desses medicamentos. Nele são também exibidas orientações, sob a forma de tabelas, a respeito do uso de antimicrobianos no enfermo com insuficiência renal, no hepatopata grave, na gestante, no recém-nascido e no paciente obeso. Traz ainda os esquemas terapêuticos da tuberculose e da hanseníase, graves problemas de saúde pública no Brasil, e informações sobre a realização de teste de sensibilidade às penicilinas e sobre os azóis antifúngicos.

As tabelas são reproduções fiéis das encontradas no corpo da obra *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*. Seu entendimento e sua aplicabilidade prática pressupõem o conhecimento dos antimicrobianos e antiparasitários apresentados no livro. A concepção deste livreto teve por finalidade auxiliar o médico na condução da terapêutica antibiótica e quimioterápica. Espero que seja útil.

Walter Tavares
Abril de 2014

Sumário

Tabela 1 – Fórmula para Determinar o *Clearance* da Creatinina, a Partir da Creatinina Sanguínea 1
Tabela 2 – Função Renal e Graus de Insuficiência Renal (IR) 1
Tabela 3 – Características dos Antimicrobianos de Acordo com a Necessidade de Ajustes na Administração em Pacientes com Insuficiência Renal (IR) 2
Tabela 4 – Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR) 3
Tabela 5 – Opções de Ajuste de Administração da Gentamicina e da Tobramicina em Dose Única Diária em Pacientes com Insuficiência Renal 17
Tabela 6 – Antimicrobianos e Metabolismo Hepático 17
Tabela 7 – Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante 18
Tabela 8 – Concentração Fetal e Efeitos Nocivos para o Feto dos Quimioterápicos Utilizados em Gestantes 21
Tabela 9 – Doses de Antimicrobianos em Recém-nascidos 23
Tabela 10 – Antibióticos no Obeso 24
Tabela 11 – Caracterização da Obesidade de Acordo com o Índice de Massa Corporal 24
Tabela 12 – Cálculo da Dose de Aminoglicosídeos em Obeso Grave 25
Tabela 13 – Técnica para a Realização de Testes Cutâneos para a Avaliação de Sensibilidade (reação imediata) à Penicilina e sua Interpretação 25
Tabela 14 – Esquema Padronizado para a Terapêutica da Tuberculose 26
Tabela 15 – Esquema Reforçado de Retratamento da Tuberculose 26
Tabela 16 – Esquema para a Terapêutica da Tuberculose em Casos de Falência do Esquema Padronizado e do Esquema Reforçado 26
Tabela 17 – Hanseníase – Esquema de Poliquimioterapia Padrão em Adultos (OMS/MS) 27
Tabela 18 – Drogas e Doses Padronizadas Para a Terapêutica da Hanseníase em Adultos e Crianças 27
Tabela 19 – Hanseníase – Esquema ROM. Esquema de Poliquimioterapia em Dose Única para Pacientes com Lesão Única da Pele sem Envolvimento de Tronco Nervoso 28
Tabela 20 – Azóis Antifúngicos – Farmacocinética, Toxicidade 28
Tabela 21 – Azóis Antifúngicos – Interações Medicamentosas 29
Tabela 22 – Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico 30
Tabela 23 – Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias 40
Tabela 24 – Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil 47

Tabela 1
Fórmula para Determinar o *Clearance* da Creatinina, a Partir da Creatinina Sanguínea

$$CC = \frac{(140 - i) \times P}{72 \times Cs}$$

CC = *clearance* da creatinina em ml/min; i = idade em anos; Cs = creatinina sanguínea em mg%; P = peso em kg

Tabela 2
Função Renal e Graus de Insuficiência Renal (IR)

Normal	CC > 80 ml/min (Cs < 1,5 mg%)
IR leve	CC = 50-80 ml/min (Cs = 1,5-1,9 mg%)
IR moderada	CC = 10-50 ml/min (Cs = 2-6,4 mg%)
IR grave	CC < 10 ml.min (Cs > 6,4 mg%)

CC = *clearance* da creatinina; Cs = creatinina sanguínea

Tabela 3
Características dos Antimicrobianos de Acordo com a Necessidade de Ajustes na Administração em Pacientes com Insuficiência Renal (IR)

Antimicrobianos que Não Necessitam de Ajustes na Administração Qualquer que Seja o Grau de IR	Antimicrobianos que Só Necessitam de Ajuste na Administração na IR Grave (CC < 10 ml/min)	Antimicrobianos que Necessitam de Ajuste na Administração em Vários Graus de IR	Antimicrobianos Contraindicados na IR
Cloranfenicol	Penicilina G	Ampicilina	Tetraciclinas*
Eritromicina	Penicilina V	Amoxicilina	Cidofovir
Roxitromicina	Cefaclor	Carbenicilina	Nitrofurantoína
Espiramicina	Metronidazol	Piperacilina	Pirazinamida
Azitromicina	Isoniazida	Cefalotina	
Oxacilina	Norfloxacino	Cefazolina	
Doxiciclina	Ciprofloxacino	Cefoxitina	
Rifampicina	Clindamicina	Cefalexina	
Cetoconazol	Lincomicina	Cefadroxil	
Itraconazol	Pentamidina	Cefuroxima	
Moxifloxacino	Linezolida	Cefotaxima	
Etionamida	Etambutol	Ceftazidima	
Ceftriaxona		Cefixima	
Anfotericina B		Aztreonam	
Pirimetamina		Imipeném	
Clofazimina		Meropeném	
Zidovudina		Ertapeném	
Nevirapina		Fosfomicina	
Efavirenz		Tianfenicol	
Delavirdina		Claritromicina	
Indinavir		Estreptomicina	
Nelfinavir		Gentamicina	
Ritonavir		Netilmicina	
Lopinavir		Amicacina	
Abacavir		Tobramicina	
Amprenavir		Colistina	
Saquinavir		Vancomicina	
Pefloxacino		Teicoplanina	
Mefloquina		Ofloxacino	
		Levofloxacino	
		Gatifloxacino	
		Lomefloxacino	
		Sulfadiazina	
		Sulfametoxazol	
		Flucitosina	
		Fluconazol	
		Quinino	
		Aciclovir	
		Ganciclovir	
		Estavudina	
		Didanosina	
		Lamivudina	
		Zalcitabina	

*Com exceção da doxiciclina. CC = *clearance* da creatinina.

Tabela 4
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Penicilinas G	0,5	60	4	I D	4 100	4-6 75-100	8-12 25-50	H – sim (50%) P – não DPCA – 5 milhões U 12/12 h	Dose máxima no paciente anúrico de 4 a 6 milhões U/dia. Administrar dose suplementar de 1,0 a 1,5 milhão U após hemodiálise em adulto
Penicilina V	1	80	6	I	6	6-8	6-8	H – sim (50%) P – não DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar de 250 mg após hemodiálise em adulto
Oxacilina	0,5	92	4-6	I	4-6	4-6	4-6	H – não P – não DPCA – não precisa dose extra	No paciente anúrico recomendável não usar a dose máxima
Ampicilina	1	20	6	I	6	6-8	8-12	H – sim (40%) P – não DPCA – não precisa dose extra	Administrar dose suplementar de 0,5 g após hemodiálise
Amoxicilina	1,5	20	6-8	I	8	8-12	16-24	H – sim (40%) P – não DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar de 0,25 g após hemodiálise
Carbenicilina	0,5	50	4	1	4-6	6-8	12-24	H – sim (50%) P – sim (20%) DPCA – 1 g 12/12 h	Administrar dose suplementar de 2 g após hemodiálise. Paciente anúrico sob diálise peritoneal, adulto, deve receber 2 g de 6/6 horas

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Piperacilina	1,5	40	4-6	1	4-6	6-8	8-12	H– sim (70%) P – não DPCA – 0,5 g 12/12 h	Administrar dose suplementar de 1 a 2 g após hemodiálise
Ticarcilina	1,2	50	4	I	4	8	12	H– sim (70%) P – não DPCA – 1 g 12/12 h	Administrar dose suplementar de 3 g após hemodiálise
Cefalotina	0,5	60	4-6	I	6	6-8	12	H-sim (90%) P-sim (24%) DPCA – 1 g 12/12 h	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise e ¼ após diálise peritoneal
Cefazolina	1,5	86	6-8	I	8	12	24-48	H-sim (25%) P-não DPCA – 0,5 g 12/12 h	Administrar dose suplementar de 0,25 g após hemodiálise
Cefalexina	1	15	6	I	6-8	8-12	12-24	H-sim (50%) P-sim (50%) DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar de 0,25 a 0,5 g após hemodiálise ou diálise peritoneal
Cefaclor	0,75	25	6-8	I D	8 100	8-12 50-100	12-24 33	H-sim (90%) P-não DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Cefadroxil	1,5	20	8-12	I	8-12	12-24	36	H-sim (90%) P-não DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar de 1 g após hemodiálise
Cefuroxima	1,2	33-50	8	I	8	12	24	H-sim (90%) P-sim (90%) DPCA – 250 mg 12/12 h	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise e diálise peritoneal
Cefoxitina	0,75	70	6	I	8	8-12	24	H-sim (90%) P-não DPCA – 1 g/dia	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise
Cefotaxima	1	40	6	I	6	6-12	12	H-sim (60%) P-não DPCA – 1 g/dia	Administrar dose suplementar de 1 g após hemodiálise
Ceftriaxona	8	95	12-24	I	12-24	12-24	12-24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	Em pacientes com anúria não ultrapassar a dose de 2 g/dia
Cefixima	3	65	12-24	D	100	75	50	H-sim (90%) P-não DPCA – 200 mg/dia	Administrar dose suplementar igual à dose normal após hemodiálise
Cefpodoxima	2,5	40	12	I	12	24	48	H-sim (> 50%) P – não DPCA – 200 mg/dia	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Cefepima	2	20	8-12	I	8-12	12-24	24-48	H-sim (30%) P-não DPCA – 0,5 g/dia	Administrar dose suplementar de 0,25 g após hemodiálise
Ceftazidima	1,8	17	8-12	I	8-12	12-24	24-48	H-sim (90%) P-sim (60%) DPCA – 0,5 g/dia	Recomendável no paciente em anúria reduzir a dose para 0,5 g cada 48 h Administrar dose suplementar de 1 g e de 0,5 g após hemodiálise e diálise peritoneal, respectivamente
Aztreonam	2	56	8	I D	8-12 100	12-24 50	24-36 25	H-sim (50%) P-não DPCA – 0,5 g/dia	Administrar dose de 0,5 g após hemodiálise
Imipeném	1	20	6	I	6-8	8-12	12-24	H-sim (90%) P-não DPCA – 0,5 g/dia	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise
Meropeném	1	?	8	I	8	12	24	H-sim (90%) P-não DPCA – 0,5 g/dia	Administrar dose suplementar igual à normal após hemodiálise

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Amicacina	2,5	0	12	I D	12 75-100	24-36 50	36-48 25	H-sim (80%) P-sim (50%) DPCA – 15 a 20 mg/l/dia	Administrar dose suplementar igual à dose normal após hemodiálise e metade da dose normal após diálise peritoneal
Gentamicina	2	30	8-12	I D	8-12 75-100	12-24 50-75	24-48 25-50	H-sim (50%) P-sim (20%) DPCA – 3 mg/l/dia	Administrar dose suplementar igual à metade da dose normal após hemodiálise Adicionar 5 mg por litro do dialisado peritoneal
Tobramicina	2	20	8-12	I D	8-12 75-100	12-24 50-75	24-48 25-50	H-sim (50%) P-sim (20%) DPCA – igual à gentamicina	Igual à gentamicina
Netilmicina	2	20	8-12	I	8-12	12-24	24-48	H-sim (50%) P-sim (20%) DPCA – igual à gentamicina	Igual à gentamicina
Estreptomicina	2,5	35	12	I	24	24-72	72-96	H-sim (20%) P-não DPCA – 30 mg/l/dia	A pequena quantidade retirada por diálise não torna necessário dose suplementar
Polimixina B	3	70	12	I	48	72	25 96-120	H-não P-sim (20%) DPCA – não precisa dose extra	Habitualmente não é necessário dose suplementar na diálise peritoneal

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Vancomicina	4	10	6	I	24-72	72-240	240	H-não P-sim (30%) DPCA – 0,5 g a cada 6 dias	Evitar o uso na IR
Teicoplanina	60	90	24	I	24	48	72	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	Modificação do intervalo a partir da 5ª dose
Rifampicina	5	90	12-24	I	12-24	12-24	12-24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Anfotericina B	24	90	24-48	I	24-48	24-48	24-48	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Cloranfenicol	2,5	50	6	D	6	6	6	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Tianfenicol	2,5	0	6-8	D I	100 8	75 12	50 24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Tetracilinas	–	–	–	–	–	–	–	–	Contra-indicadas, com exceção da doxiciclina

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Doxiciclina	18	90	12-24	I	12-24	12-24	12-24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Eritromicina	1	20-70	6	I	6	6	6	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	Não exceder a dose de 2 g na IR pelo risco de ototoxicidade
Espiramicina	1	30	6	I	6	6	6	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Roxitromicina	12	85	12-24	I	12-24	12-24	12-24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Telitromicina	8	75	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Claritromicina	5	50-70	12	D	100	50	50*	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	*50% da dose administrados a cada 24 horas
Azitromicina	20	50	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA – não presica dose extra	–

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Lincomicina	4	70	6-8	I	8	12	24	H-sim (20%) P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Clindamicina	2,5	90	6-8	I	6-8	6-8	12	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Quinupristina +Dalfopristina	1	60 20	8-12	I	8-12	8-12	8-12	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Linezolida	4,5	31	12	I	12	12	12	H-sim (30%) P-? DPCA-?	–
Sulfadiazina	10	55	6	I	8	12	24	H-sim (50%) P-sim (50%)	Habitualmente, as sulfonamidas são contra-indicadas na IR Só usar se não houver alternativa. Administrar metade da dose normal após hemodiálise ou diálise peritoneal
Sulfametoxazol+ trimetoprima (cotrimoxazol)	10	60	6-12	I	12	18	24-48	H-sim (50%) P-sim (50%) DPCA – 0,8 g/dia em sulfa	Igual à sulfadiazina

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Ciprofloxacino	7,5	25	12	I	12	12	24	H-sim (30%) P-não DPCA – 250 mg 8/8 h	Administrar dose suplementar igual a 25% da normal após hemodiálise
Pefloxacino	13	25	12	I	12	12	12	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Ofloxacino	5-7	10	12	I	24	24*	24**	H-não P-não DPCA – 200 mg/dia	Na IR moderada (*) a dose deve também ser reduzida em 50%; na IR grave (**), para 25% do normal
Lomefloxacino	8	10	24	D	100	50*	50*	H-não P-não DPCA – 200 mg/dia	Pacientes adultos com *clearance* inferior a 30 ml/min(*) recebem dose inicial de 400 mg seguida de 200 mg/dia
Levofloxacino	48	30	24	D	100	50	25	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Moxifloxacino	12	14	48	I	24	24	24	H-? P-? DPCA –?	–

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Gatifloxacino	7	8	20	D	100	100	50	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Norfloxacino	4-8	11	12	I	12	12	24	H– – P– –	Habitualmente contraindicado na IR
Flucitosina	4	0	6	I	6	12-24	24-48	H-sim (50%) P-sim (50%) DPCA – 0,5 g/dia	Habitualmente, a flucitosina é contraindicada na IR Administrar metade da dose normal após diálise
Isoniazida	1-4	0	24	I	24	24	72	H-sim (80%) P-sim (70%) DPCA – 300 mg/dia	Administrar dose suplementar igual à dose normal após diálise
Etionamida	3	0	24	D	100	100	75	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Etambutol	4	0	24	I	24	24-36	48	H-sim P-sim DPCA – 1 g/dia	Administrar dose suplementar igual à dose normal após diálise
Pirazinamida	9	50	24	D	100	50	–	H-sim P-sim	Contraindicada na IR grave devido ao acúmulo e risco de hepatotoxicidade

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Metronidazol	6-14	20	8	I	8	8	8-12	H-sim (50%) P-não DPCA – 250 mg/dia	Administrar dose suplementar igual à metade da dose normal após hemodiálise
Nitrofurantoína	0,3	60	8	–	–	–	–	–	Contraindicada na IR por causar neuropatia sensorial periférica pelo acúmulo de metabólitos
Pirimetamina	48-96	27	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Cloroquina	240	22	24	D	100	100	100	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Quinino	5-16	70	8	I	8	12	24	H-sim P-não DPCA	Administrar dose suplementar igual à normal após hemo-diálise
Aciclovir	3	15	4* 8**	I I	4 8	6-8 12	12 24	H-sim (60%) P-não DPCA – não precisa dose extra	(*) Administração oral; (**) Administração intravenosa. Administrar dose suplementar igual a 75% da dose normal após diálise

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Ganciclovir (IV)	3	1	12	D	50*	50**	20***	H-sim (50%) P-não DPCA –?	(*) Administrar metade da dose normal de 12/12 h. (**) Administrar metade da dose normal a cada 24 h (***) Administrar 20% da dose normal a cada 24 h. Administrar 0,5 g após diálise normal a cada 24 h.
Cidofovir	3	6	15 (dias)	?	?	?	?	H-? P-? DPCA – Contraindicado em pacientes com insuficiência renal	
Atovaquona	70	99	12	–	–	–	–	–	Desconhecida a farmacocinética na IR
Pentamidina	118	?	21	I	24	24	48	H-não P-não DPCA – não precisa dose extra	–
Cetoconazol	6-9	99	24	I	24	24	24	H-não DPCA – não precisa dose extra	–

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Fluconazol	17	99,8	24	I	24	24	24	H-sim (50%) P-não DPCA	Administrar uma dose suplementar igual à dose normal após hemodiálise
Itraconazol	17	99,8	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA – 100 mg/dia	–
Clofazimina	70*	?	24	I	24	24	24	H-não P-não DPCA –?	*Meia-vida de 70 dias
Zidovudina (AZT)	1	10	8-12	I D	8-12 100	12 100	24 50	H-sim P-sim DPCA –	Dosar concentração após diálise
Didanosina (ddI)	1,4	5	12	D	100	75	50-30	H-? DPCA –?	–
Estavudina	1,5	0	12	I	12	24	48	H-? P-? DPCA –?	–
Lamivudina	6	50	12	D	100	50	25	H-? P-? DPCA –?	–

Continua

Tabela 4 (continuação)
Uso de Antimicrobianos na Insuficiência Renal (IR)

Antibiótico/h	Meia-vida (em horas)	Ligação Proteica (%)	Intervalo Normal das Doses (em horas)	Método	Ajuste na IR *Clearance* da Creatinina (ml/min)			Efeito da Hemodiálise (H) e Diálise Peritoneal (P) (% de Redução da Concentração Sérica)	Observações
					50-80 (Discreta)	10-50 (Moderada)	< 10 (Grave)		
Nevirapina	25	60	12	D	100	100	100	H-? P-? DPCA –?	–
Efavirenz	45	99	24	D	100	100	100	H-? P-? DPCA –?	–
Delavirdina	6	98	8	D	100	100	100	H-? P-? DPCA –?	–
Saquinavir Indinavir Ritonavir Nelfinavir	Não necessitam ajustes na insuficiência renal							H-? P-? DPCA –?	

Obs.: I – ajuste pelo intervalo de administração das doses, em horas; D – ajuste pela correção da dose, em percentual da dose habitual? – dado não apurado ou necessidade de dosar concentração sanguínea. Estas recomendações estão indicadas no paciente com função hepática normal. DPCA – diálise peritoneal ambulatorial contínua.

Tabela 5
Opções de Ajuste de Administração da Gentamicina e da Tobramicina em Dose Única Diária em Pacientes com Insuficiência Renal

***Clearance* da Creatinina**	**Dose Reduzida** *Dose a cada 24 h*	***Clearance* da creatinina**	**Aumento do intervalo** *Intervalo de dose usando a dose fixa de 7 mg/kg/dose*
> 80 ml/min	4 mg/kg	> 60 ml/min	24 h
50 – 80	3,25 mg/kg	40-59	35 h
30-50	2,5 mg/kg	20-39	48 h
<30	2 mg/kg	<20	dosar nível sérico

Fonte: Fisman e Kaye. Infect Dis Clin North Am 14(2): 475-87, 2000.

Tabela 6
Antimicrobianos e Metabolismo Hepático

Antimicrobianos não ou pouco metabolizados no fígado	**Antimicrobianos metabolizados no fígado – não necessitam ajustes no hepatopata**	**Antimicrobianos metabolizados no fígado – necessitam ajustes no hepatopata**	**Antimicrobianos contraindicados no hepatopata**
Penicilina G	Oxacilina	Rifabutina	Tetraciclinas (exceto doxiciclina)
Penicilina V	Cefalotina	Eritromicina	Sulfonamidas
Ampicilina	Cefotaxima	Espiramicina	Griseofulvina
Amoxicilina	Ceftriaxona	Lincomicina	Rifampicina
Ticarcilina	Claritromicina	Clindamicina	Isoniazida
Piperacilina	Moxifloxacino	Cloranfenicol	Pirazinamida
Cefazolina	Levofloxacino	Tetraciclinas	
Cefradina	Aztreonam	Ivermectina	
Cefalexina	Roxitromicina	Quinupristina/ dalfopristina	
Cefadroxil	Azitromicina	Etionamida	
Cefaclor	Telitromicina	Pefloxacino	
Cefprozila		Itraconazol	
Cefuroxima		Cetoconazol	
Cefoxitina			
Ceftazidima			
Cefixima			
Cefpodoxima			
Cefetamet			
Cefepima			
Imipenem			
Meropeném			
Estreptomicina			
Gentamicina			
Tobramicina			
Netilmicina			
Amicacina			
Polimixina B			
Colistina			
Vancomicina			
Teicoplanina			
Doxiciclina			
Tianfenicol			
Ofloxacino			
Ciprofloxacino			
Lomefloxacino			
Etambutol			
Flucitosina			
Fluconazol			

Tabela 7
Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante

Antibiótico	Ligação Proteica	Concentração Fetal	Concentração no Líquido Amniótico	Efeitos Nocivos Fetais
Penicilina G cristalina	60%	40% a 50% da materna Tendência à igualdade com continuação da terapêutica Nível terapêutico eficaz	Iguala-se à materna em 12 h Nível terapêutico eficaz	Não relatados Potencial risco de encefalopatia com doses elevadas na gestante com insuficiência renal Potencial risco de hiperbilirrubinemia em prematuros por competir na ligação proteica
Penicilina G procaína	60%	Baixa concentração Nível eficaz para a sífilis	Insignificante	Não relatados
Penicilina G benzatina	60%	Baixa concentração Nível eficaz para a sífilis	Insignificante	Não relatados
Penicilina V	78%	Baixa concentração Nível terapêutico incerto	Insignificante	Não relatados
Ampicilina	20%	Igual à materna Nível terapêutico eficaz	Igual ou superior à materna Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Amoxicilina	20%	60% da materna Nível terapêutico eficaz	50% a 80% da materna Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Oxacilina	80% a 90%	10% a 30% da materna Nível terapêutico incerto	10% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados
Carbenicilina	50%	Superior a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	Provavelmente semelhante à fetal por alteração na função plaquetária	Potencial distúrbios na coagulação
Piperacilina	30%	Superior a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	Similar à fetal	Não relatados
Cefalotina	60%	40% a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	Iguala-se à materna 6 h após Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Cefazolina	86%	35% a 60% da materna Nível terapêutico eficaz	Semelhante à concentração fetal	Não relatados
Cefalexina	15%	30% da materna Nível terapêutico incerto	20% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados

Continua

Tabela 7 (continuação)
Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante

Antibiótico	Ligação Proteica	Concentração Fetal	Concentração no Líquido Amniótico	Efeitos Nocivos Fetais
Cefoxitina	65%	Semelhante à materna 3 h após Nível terapêutico eficaz	Similar à concentração fetal Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Cefuroxima	33-50%	30% a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	50% a 70% da materna Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Cefotaxima	40%	25% a 30% da materna Nível terapêutico incerto	Similar à fetal Nível terapêutico incerto	Não relatados
Ceftriaxona	90%	25% a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	10 a 20% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados
Ceftazidima	17%	80% da materna Nível terapêutico eficaz	Similar à concentração fetal Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Cefixima	65%	?		Não relatados
Cefepima	50%	80% da materna	Similar à fetal	Não relatados
Imipenem	20%	33% da materna Nível terapêutico eficaz	16% da materna Nível terapêutico eficaz	Não relatados
Aztreonam	40%	Baixa concentração	Semelhante à concentração fetal	Desconhecido
Estreptomicina	33%	40% a 60% da materna Nível terapêutico eficaz	Semelhante à concentração fetal Nível terapêutico eficaz	Ototoxicidade com perda parcial ou total da audição
Gentamicina	30%	35% da materna Nível terapêutico eficaz	Semelhante à concentração fetal	Potencial ototoxicidade
Amicacina		20% a 30% da materna Nível terapêutico eficaz	10% a 20% da materna Nível terapêutico incerto	Potencial ototoxicidade
Cloranfenicol	50%	30% a 80% da materna Nível terapêutico eficaz	Insignificante	Potencial risco da síndrome cinzenta do recém-nascido com o uso no último trimestre gestacional Potencial risco de depressão medular

Continua

Tabela 7 (continuação)
Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante

Antibiótico	Ligação Proteica	Concentração Fetal	Concentração no Líquido Amniótico	Efeitos Nocivos Fetais
Tianfenicol	0-10%	50% da materna Nível terapêutico eficaz	Semelhante à materna 3 h após Nível eficaz	Potencial risco de depressão medular
Tetraciclinas	30-50%	60% da materna Nível terapêutico eficaz	20% da materna Nível terapêutico incerto	Ação teratogênica (anomalia esquelética) no primeiro trimestre gestacional Depressão ao crescimento ósseo e alterações dentárias no feto e no recém-nascido no segundo e terceiro trimestres
Eritromicina	20-70%	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados Evitar o sal estolato pelo risco de colestase (principalmente na mãe)
Espiramicina	30%	10% da materna Nível terapêutico incerto	Insignificante	Não relatados
Roxitromicina	90%	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Similar à fetal	Desconhecido
Azítromicina Claritromicina		Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Similar à fetal	Não relatados
Lincomicina	70%	10% a 20% da materna Nível terapêutico incerto	Semelhante à concentração fetal Nível terapêutico incerto	Não relatados
Clindamicina	90%	30% a 50% da materna Nível terapêutico eficaz	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico incerto	Não relatados
Rifampicina	90%	20% a 30% da materna Nível terapêutico eficaz	Inferior a 10% da materna Nível terapêutico i ncerto	Duvidoso. Fenda palatina e espinha bífida em animais. Discutível possibilidade de redução de membros e hipoprotrombinemia em fetos humanos
Colistina	70%	30% da materna no início Nível terapêutico eficaz	Igualando-se à materna 6 h após Nível terapêutico incerto	Não demonstrada após 3 h
Fosfomicina	0	50% da materna Nível terapêutico eficaz	Similar à fetal Nível terapêutico eficaz	Não relatados

Continua

Tabela 7 (continuação)
Farmacocinética e Efeitos Nocivos Fetais dos Antimicrobianos Utilizados na Gestante

Antibiótico	Ligação Proteica	Concentração Fetal	Concentração no Líquido Amniótico	Efeitos Nocivos Fetais
Vancomicina	10%	Adequada Nível terapêutico eficaz	Semelhante à concentração fetal	Potencial oto e nefrotoxicidade
Teicoplanina	90%	?	?	Potencial oto e nefrotoxicidade
Anfotericina B	95%	50% da materna Nível terapêutico eficaz	Não demonstrada	Potencial nefrotoxicidade. Não relatados efeitos teratogênicos
Ivermectina	93	?	?	Teratogênico para camundongos. Não demonstrada ação lesiva para fetos humanos

Fonte: modificado de Tavares W Folha Méd (Br) 89:413, 1984.

Tabela 8
Concentração Fetal e Efeitos Nocivos para o Feto dos Quimioterápicos Utilizados em Gestantes

Medicamento	Concentração Fetal	Efeito Nocivo Fetal
Sulfonamidas	70% a 90% da materna Nível terapêutico eficaz	Ação teratogênica (má-formações ósseas, fenda palatina) em animais de laboratório. Ação teratogênica não relatada em fetos humanos. Risco de *Kernicterus* no recém-nascido, por competir com a bilirrubina na ligação proteica, quando administradas a gestantes no terceiro trimestre
Metronidazol	Adequada Nível terapêutico eficaz	Mutagênico para bactérias e carcinogênico para animais de laboratório. Não relatados efeitos desta natureza em seres humanos, nem efeito teratogênico em fetos humanos
Isoniazida	Superior à materna Nível terapêutico eficaz	Potencial toxicidade para o sistema nervoso central por interferir no metabolismo da piridoxina
Etambutol	?	Relato de anoftalmia em fetos de coelhas. Não relatados efeitos tóxicos em fetos humanos
Cloroquina	Adequada	Potencial risco de retinopatia e distúrbios na acomodação visual em doses altas e por tempo prolongado
Quinino	Adequada	Risco de abortamento em doses altas e surdez congênita, trombocitopenia fetal e hipoplasia do nervo óptico
Pirimetamina	Adequada	Má-formações congênitas em animais de laboratório (fenda palatina, focomelia, sindactilia e outros). Risco potencial de ação teratogênica em fetos humanos, principalmente no primeiro trimestre da gravidez
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Elevada	Má-formações em animais de laboratório (fenda palatina). Riscos inerentes às sulfas e à pirimetamina

Continua

Tabela 8 (continuação)
Concentração Fetal e Efeitos Nocivos para o Feto dos Quimioterápicos Utilizados em Gestantes

Medicamento	Concentração Fetal	Efeito Nocivo Fetal
Nitrofurantoína	Elevada	Risco de anemia hemolítica neonatal
Quinolonas	Elevada	Contraindicadas pelo risco de deposição em cartilagens e ossos em formação
Cetoconazol Fluconazol	?	Contraindicado pelo risco de teratogênese e outras alterações tóxicas no feto
Mefloquina	Adequada	Hipoplasia epididimal em ratos. Anormalidades fetais múltiplas em seres humanos. Contraindicada na gestante
Primaquina	Adequada	Hemólise em fetos e recém-nascidos deficientes em glicose-6-fosfato desidrogenase Evitar na gestante
Pentamidina	Mínima	Não relatados efeitos nocivos
Glucantime®	Adequada	Segurança desconhecida no feto
Mebendazol	Adequada	Teratogênico para animais de laboratório
Albendazol Tiabendazol	–	Contraindicados pelo risco potencial de lesão fetal
Praziquantel Oxamniquina	Adequada	Segurança para o feto desconhecida
Benzonidazol	Adequada	Mutagênico para bactérias e carcinogênico para animais.
Nifurtimox	–	Segurança para o feto desconhecida
Pirantel Piperazina	Adequada	Não relatados efeitos nocivos
Aciclovir	70% da materna	Não relatados efeitos nocivos
Ganciclovir	Elevada	Teratogênico para animais. Mutagênico
Zidovudina	Nível adequado	Não relatado
Estavudina	Adequada	Desconhecido
Lamivudina	Adequada	Não relatado
Didanosina	Adequada	Não relatado
Nelfinavir Indinavir Ritonavir	Adequada	Não relatado
Efavirenz	Adequada	Teratogênico em animais

Fonte: Tavares W Folha Méd. (Br.) 89:413, 1984 e Cook GC. J. Infection 25:1, 1992.

Tabela 9
Doses de Antimicrobianos em Recém-nascidos

Antibiótico	Via	Primeira Semana de Vida e Prematuros		Recém-nascidos de 8 a 30 Dias	
		Dose Diária	Frequência	Dose Diária	Frequência
Penicilina G cristalina	IM e IV	50.000 a 150.000 U/kg/dia	8/8 ou 12/12 h	100.000 a 250.000 U/kg/dia	6/6 ou 8/8 h
Penicilina G procaína	IM	50.000 U/kg/dia	24/24 h	50.000 U/kg/dia	24/24 h
Penicilina G benzatina	IM	50.000 U/kg/dia	5/15 dias	50.000U/kg/dia	15/15 dias
Ampicilina	IM e IV	50 a 100 mg/kg/dia	12/12 h	150 a 200 mg/kg/dia	8/8 ou 6/6 h
Ampic/Sulbact	IM e IV	–	–	100 a 300 mg/kg/dia	6/6 h
Oxacilina	IM e IV	75 a 100 mg/kg/dia	8/8 ou 12/12 h	150 a 200 mg/kg/dia	6/6 h
Carbenicilina	IM e IV	200 a 250 mg/kg/dia	8/8 h	300 a 400 mg/kg/dia	6/6 h
Cefazolina	IM e IV	30 mg/kg/dia	12/12 h	30 a 40 mg/kg/dia	8/8 ou 12/12 h
Cefalotina	IM e IV	40 mg/kg/dia	12/12 h	60 mg/kg/dia	8/8 h
Cefuroxima	IM e IV	30 mg/kg/dia	8/8 ou 12/12 h	50 mg/kg/dia	6/6 ou 8/8 h
Cefotaxima	IV e IM	50 mg/kg/dia	12/12 h	150 mg/kg/dia	8/8 h
Ceftriaxona	IV e IM	50 a 100 mg/kg/dia	24/24 h	50 a 100 mg/kg/dia	24/24 h
Ceftazidima	IM e IV	60 mg/kg/dia	12/12 h	100 mg/kg/dia	12/12 h
Aztreonam	IM e IV	60 mg/kg/dia	12/12 h	60 mg/kg/dia	8/8 h
Gentamicina	IM e IV	5 mg/kg/dia	12/12 h	7,5 mg/kg/dia	8/8 h
Tobramicina	IM e IV	4 mg/kg/dia	12/12 h	5 a 7,5 mg/kg/dia	8/8 h
Amicacina	IM e IV	15 mg/kg/dia	12/12 h	15 a 20 mg/kg/dia	8/8 ou 12/12 h
Netilmicina	IM e IV	5 mg/kg/dia	12/12 h	7,5 mg/kg/dia	818 h
Colistina	IM oral	5 mg/kg/dia 10 mg/kg/dia	12/12 h 8/8 h	8 mg/kg/dia 15 mg/kg/dia	12/12 h
Imipeném	IM e IV	50 a 100 mg/kg/dia	8/8 h	50 a 100 mg/kg/dia	8/8 h
Vancomicina	IV	30 mg/kg/dia	12/12 h	45 mg/kg/dia	8/8 h
Teicoplanina	IV	6 mg/kg/dia	24/24 h	10 mg/kg/dia	24/24 h
Anfotericina B	IV	0,5 mg/kg/dia	24/24 h	0,5 mg/kg/dia	24/24 h

Continua

Tabela 9 (continuação)
Doses de Antimicrobianos em Recém-nascidos

Antibiótico	Via	Primeira Semana de Vida e Prematuros		Recém-nascidos de 8 a 30 Dias	
		Dose Diária	Frequência	Dose Diária	Frequência
Eritromicina	Oral	20 mg/kg/dia	12/12 h	30 mg/kg/dia	8/8 h
Cloranfenicol	IV	25 mg/kg/dia	24/24 h	25 a 50 mg/kg/dia	12/12 h
Clindamicina	Oral, IV	10 mg/kg/dia	12/12 h	15 mg/kg/dia	8/8 h
Rifampicina	Oral	10 mg/kg/dia	24/24 h	10 mg/kg/dia	24/24 h
Metronidazol	IV, oral	15 mg/kg/dia	12/12 h	20 a 30 mg/kg/dia	8/8 h
Zidovudina	IV, oral	8 mg/kg/dia	6/6 h	8 mg/kg/dia	6/6 h
Didanosina	Oral	100 mg/m^2/dia	12/12 h	100 mg/ m^2/dia	12/12 h
Lamivudina	Oral	4 mg/kg/dia	12/12 h	4 mg/kg/dia	12/12 h
Nelfinavir	Oral	30 mg/kg/dia	8/8 h	30 mg/kg/dia	8/8 h

Obs.: Em crianças com meningites recomenda-se a administração das doses mais elevadas de penicilinas, cefalosporinas da terceira geração, vancomicina e imipeném.

Tabela 10
Antibióticos no Obeso

Índice de Massa Corporal (IMC)

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura} \times \text{Altura (m)}}$$

Tabela 11
Caracterização da Obesidade de Acordo com o Índice de Massa Corporal

Índice de Massa Corporal	Grau de Obesidade (kg/m^2)	Risco de Doença
19 a 24,9	Peso saudável	–
25 a 29,9	Sobrepeso ou excesso de peso (pré-obesidade)	Moderado
30 a 34,9	Obeso leve (Grau I)	Alto
35 a 39,9	Obeso moderado (Grau II)	Muito alto
> 40	Obesidade grave (Grau III) (obesidade mórbida)	Extrema

Tabela 12
Cálculo da Dose de Aminoglicosídeos em Obeso Grave

Dose de Gentamicina = peso ideal + (peso real – peso ideal) × 0,43
Dose de Tobramicina = peso ideal + (peso real – peso ideal) × 0,58
Dose de Amicacina = peso ideal + (peso real – peso ideal) × 0,38

Tabela 13
Técnica para a Realização de Testes Cutâneos para a Avaliação de Sensibilidade (reação imediata) à Penicilina e sua Interpretação

1ª PARTE — TESTE DE ESCARIFICAÇÃO
1) Escarificar área de aproximadamente 1 cm da pele do braço com agulha 13 x 4,5 (agulha de insulina). 2) Pingar sobre a área escarificada uma gota de solução: 1:10.000 da penicilina G cristalina. 3) Fazer a leitura 15 a 20 minutos depois. O teste será considerado positivo se ocorrer a formação de pápula ou indução com halo de eritema com mais de 2 mm de diâmetro. Conclusão: sendo positivo o resultado deste teste, deve-se contraindicar a administração de penicilina; se o resultado for negativo, segue-se à realização do teste intradérmico.
2ª PARTE — TESTE INTRADÉRMICO
1) Injetar na face anterior do antebraço, por via intradérmica, 0,02 (a 0,04 ml) da solução a 1:10.000 de penicilina G cristalina (usar seringa e agulha de insulina). Medir o diâmetro da pápula formada. Como controle, injetar, também, por via intradérmica, no mesmo braço, 15 cm ou mais do local onde se aplicou a penicilina, 0,02 ml de soro fisiológico. 2) Fazer a leitura 15 a 20 minutos depois. O teste é considerado positivo se se formar nódulo (com ou sem eritema no seu contorno), cujo diâmetro seja pelo menos 1 a 2 mm maior do que o da pápula formada pela injeção. Quando há aumento de 1 a 2 mm no diâmetro da pápula, mas não aparece eritema, o resultado é considerado negativo. O resultado também é considerado negativo se aparece eritema, sem aumento significativo do diâmetro da pápula. Outra forma de leitura do teste consiste em avaliar simplesmente o aparecimento de nódulo ou indução: se o seu diâmetro médio for maior que 5 mm (independentemente de haver ou não o aparecimento de eritema), a reação é considerada positiva.
Observação: Esses testes devem ser realizados por médico ou por técnico habilitado (com supervisão médica), em local onde se disponha de recursos para atendimento de eventual reação anafilática: solução aquosa de adrenalina a 1:1.000, anti-histamínico injetável, corticosteroide (hidrocortisona ou metilprednisolona), aminofilina, antiarrítmicos, soro fisiológico, eletrólitos, oxigênio e equipamento para assistência ventilatória (em condições ideais: monitor cardíaco e aparelho de respiração controlada).

Fonte: Baldy JLS e col. Rev Assoc Med Bras 1984;30: 247.

Tabela 14
Esquema Básico para Tratamento da Tuberculose em Adultos e Adolescentes (>10 anos)

Fase do Tratamento	Drogas	Doses	Dose Máxima/dia
1ª FASE (2 meses)	Rifampicina (RMP)	10 mg/kg/dia	600 mg
	+		
	Isoniazida (INH)	10 mg/kg/dia	400 mg
	+		
	Pirazinamida (PZA)	35 mg/kg/dia	2.000 mg
	+		
	Etambutol (EMB)	25 mg/kg/dia	1.200 mg
2ª FASE * (4 meses)	Rifampicina (RMP)	10 mg/kg/dia	600 mg
	+		
	Isoniazida (INH)	10 mg/kg/dia	400 mg

Observações: * Em pacientes com meningoencefalite tuberculosa, a segunda fase deve ser mantida por sete meses.
Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 288 p.

Tabela 15
Tratamento da Tuberculose em Casos de Hepatopatia Grave

Fase do Tratamento	Drogas	Doses	Dose Máxima/Dia
1ª FASE (3 meses)	Estreptomicina (S)	20 mg/kg/dia	1.000 mg
	+		
	Etambutol (E)	25 mglkg/dia	1.200 mg
	+		
	Levofloxacina (L)	10 mg/kg/dia	750 mg
2ª FASE * (9 meses)	Etambutol (E)	25 mg/kg/dia	1.200 mg
	+		
	Levofloxacino (L)	10 mg/kg/dia	750 mg

Obs.: a) Pacientes com idade >50 anos, dose máxima/dia de estreptomicina 500 mg; b) Ofloxacino pode substituir levofloxacino: dose única dia 15 mg/kg, máximo 800 mg.

Tabela 16.4
Terapêutica da Tuberculose Multirresistente

Fase do Tratamento	Fármacos	Doses	Dose Máxima/Dia
Fase Intensiva 1ª ETAPA (2 meses) *(S* aplicada cinco dias/semana)*	Estreptomicina (S*)	20 mg/kg/dia	1.000 mg
	+ Etambutol (E)	25 mg/kq/dia	1.200 mg
	+ Levofloxacino (L)	10 mg/kg/dia	750 mg
	+ Pirazinamida (Z)	35 mg/kg/dia	1.500 mg
	+ Terizidona (T)	20 mg/kg/dia	1.000 mg
Fase Intensiva 2ª ETAPA (4 meses) *(S** aplicada três dias/semana)*	S** + E + L + Z + T		
Fase de manutenção (12 meses)	E + L + T		

Obs. a) Em pacientes > 50 anos, a dose máxima/dia de estreptomicina é 500 mg; b) Ofloxacino (dose única diária 15 mg/kg, máximo 800 mg) pode substituir levofloxacino.

Tabela 17
Hanseníase – Esquema de Poliquimioterapia Padrão em Adultos (Oms/MS)

Droga	Paucibacilar	Multibacilar
Rifampicina	600 mg, uma vez por mês, supervisionada, num total de 6 doses, em até 9 meses	600 mg, uma vez por mês, supervisionada, num total de 12 doses, em até 18 meses
Dapsona	100 mg, uma vez ao dia, autoadministrada	100 mg, uma vez ao dia, autoadministrada
Clofazimina	–	300 mg, uma vez por mês, supervisionada, num total de 12 doses em até 18 meses + 50 mg diários, autoadministrada

Obs: Nos pacientes multibacilares, ao final de 12 a 18 meses de tratamento, a avaliação neurodermatológica e a baciloscopia definirão se é necessário estender o tratamento para mais um ano (12 doses adicionais).
Fonte: Brasil, Ministério da Saúde. Legislação sobre o Controle da Hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2000.

Tabela 18
Drogas e Doses Padronizadas para a Terapêutica da Hanseníase em Adultos e Crianças

DROGA		DOSE	
Esquema Terapêutico	*Idade do Paciente*	*Gravidade*	
		Paucibacilar	*Multibacilar*
Rifampicina Uma vez/mês, supervisionada	< 5 a 6-14 a > 15 a	150-300 mg 300-450 mg 600 mg	150-300 mg 300-450 mg 600 mg
Dapsona Uma vez/dia, autoadministrada	> 5a 6-14a > 15a	25 mg 50 mg 100 mg	25 mg 50 mg 100 mg
Clofazimina Uma vez/mês, supervisionada	< 5a 6-14a > 15a	– – –	100 mg 200 mg 300 mg
Clofazimina Uma vez/dia, autoadministrada	< 5a 6-14a > 15a	– – –	12,5 mg 25 mg 50 mg
Ofloxacino* Uma vez/dia, autoadministrada	 6-14a > 15a	 – –	 200 mg 400 mg
Minociclina* Uma vez/dia, autoadministrada	 6-14a > 15a	 – –	 50 mg 100 mg

Observações:
1) Em pacientes paucibacilares que não possam receber dapsona, utiliza-se a clofazimina em esquema de doses semelhante aos multibacilares.
2) Pacientes paucibacilares serão tratados por oito meses; pacientes multibacilares serão tratados por 12 a 24 meses.
3) Ofloxacino ou minociclina serão utilizados em pacientes multibacilares que não possam receber clofazimina.
4) Clofazimina associada ao ofloxacino e à minociclina serão utilizados em pacientes multibacilares que não possam receber rifampicina e dapsona. Nos primeiros seis meses, emprega-se a associação tríplice; em seguida, administra-se a associação com duas drogas, a clofazimina com o ofloxacino ou a minociclina.
Fonte: Adaptada de Brasil, Ministério da Saúde. Legislação sobre o Controle da Hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2000.

Tabela 19
Hanseníase – Esquema ROM. Esquema de Poliquimioterapia em Dose Única para Pacientes com Lesão Única da Pele sem Envolvimento de Tronco Nervoso

Droga	Dose de Adulto	Dose de Criança
Rifampicina	600 mg	300 mg
Ofloxacino	400 mg	200 mg
Minociclina	100 mg	50 mg

Obs.: O esquema ROM não é recomendado para gestantes, nem para crianças com menos de 5 anos de idade.
Fonte: Brasil, Ministério da Saúde. Legislação sobre o Controle da Hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2000.

Tabela 20
Azóis Antifúngicos – Farmacocinética, Toxicidade

PARÂMETROS	CETOCONAZOL	ITRACONAZOL	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL
Biodisponibilidade oral	75%	70%	80%	90%	
Absorção oral e alimento	↓ Meio alcalino ↓ Carboidratos ↑ Gorduras, alimentos	↑ Alimentos 100%	Sem interferência	Sem interferência	↑ Alimentos lipídeos
Meia-vida plasmática	10 h	19 h	24 h	6 h	5 h
Ligação proteica	99%	99%	11%	60%	98%
Liquor (em relação ao plasma)	↓ 10%	↓ 1%	50-90%	50% SNC 2 × plasma	Baixa
Eliminação renal	↓ 5%	↓ 1%	↑ 80%	↓ 5%	14%
Eliminação biliar	Inativado	Inativado	2%	Inativado	77%
Remoção diálise peritoneal	Não	Não	Não	Não	Não
Remoção hemodiálise	Não	Não	Sim	Não?	Não
↓ Libido, impotência Ginecomastia ↓ Menstruação	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Contraindicação na gravidez e lactação	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Hepatite medicamentosa	Frequente	Rara	Rara	Potencial	Rara
Alteração visual	Não	Não	Não	Frequente	Rara

Tabela 21
Azóis Antifúngicos – Interações Medicamentosas

PARÂMETROS	CETOCONAZOL	ITRACONAZOL	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL
↓ **Absorção do Azol**					
Antiácidos	+	+	–	+	+
Bloqueador H_2	+	+	–	+	+
↓ **Plasmática do Azol**					
Isoniazida	+	–	–	+	+
Fenitoína	+	+	–	+	+
Rifampicina	+	+	+	+	+
↑ **Plasmática de Outras Drogas**					
Ciclosporina	+	+	+	+	+
Digoxina	+	+	–	–	+
Fenitoína	+	+	+	+	+
Tobutamida	+	+	+	+	+
Terfenadina	+	+	+	+	+
Astemizol	+	+	–	+	+
Varfarina	+	+	+	+	+
Carbamazepina	+	+	+	+	+

Tabela 22
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Ácido pipemídico	400 mg, 12/12 h, em adultos	–	–	Sim	Não	Não	Intolerância digestiva
Amicacina	–	15 mg/kg/dia, 12/12 h	Idem	Sim	Sim	Não	Oto e nefrotóxico
Amoxicilina	30 a 50 mg/kg/dia, 8/8 h Adultos 500 mg 8/8 h	–	–	Sim	Sim	–	Hipersensibilidade
Amoxicilina + clavulanato	30 a 50 mg/kg/dia, em amoxicilina, 8/8 h	–	30 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Sim	Sim	Adequada (via IV)	Hipersensibilidade, diarreia
Amoxicilina + sulbactam	30 a 50 mg/kg/dia, em amoxicilina 8/8 h	–	Idem 8/8 h	Sim	Sim	Adequada (via IV)	Hipersensibilidade
Ampicilina	50 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h Adultos 500 mg 8/8 h	50 a 300 mg/kg/dia, 6/6 h	50 a 300 mg/kg/dia, 6/6 h	Sim	Sim	Adequada (via IV)	Hipersensibilidade
Ampicilina + sulbactam	–	–	50 a 150 mg/kg/dia, em ampicilina, 6/6 h	Sim	Sim	Sim	Hipersensibilidade
Anfotericina B Convencional	–	–	0,5 a 1 mg/kg/dia, dose única diária	Sim	Não	Pouco	Flebite, febre, anemia hipopotassemia Nefro e cardiotóxico
Anfotericina B lipídica	–	–	3 a 5 mg/kg/dia dose única diária	Sim	Não	Sim	Toxicidade menor que a convencional
Axetil cefuroxima	Adulto, 250 a 500 mg Criança, 125 a 250 mg Por dose, a cada 12 h	–	–	Sim	Pouco	Não	Hipersensibilidade
Azitromicina	10 mg/kg 1º dia; 5 mg/kg a seguir, dose única diária	–	10 mg/kg/dia, dose única diária	Pouco	Sim	Não	Intolerância digestiva

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Aztreonam	–	–	50 a 100 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Bacitracina	–	Uso tópico		–	–	–	Em uso sistêmico muito nefrotóxico
Capreomicina	–	Adultos, 1 g/dia	Idem	Sim	Sim	Não	Oto e nefrotóxico
Carbenicilina	–	–	100 a 500 mg/kg/dia, 1/1 h ou 2/2 h ou 4/4 h	Sim	Sim	Pouco	Hipersensibilidade
Caspofungina	–	–	50 a 70 mg/dia, em adultos	Não	Sim	Pouco	Flebite, hemólise, hepatotóxico
Cefaclor	15 a 30 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h Adultos 500 mg 8/8 h	–	–	Sim	Pouco	Não	Hipersensibilidade
Cefadroxil	15 a 30 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h Adultos 500 mg 8/8 h	–	–	Sim	Pouco	Não	Hipersensibilidade
Cefalexina	30 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h Adultos 500 mg 6/6 h	–	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Cefalotina	–	–	50 a 200 mg/kg/dia, 4/4 h ou 6/6 h	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Cefazolina	–	–	30 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Cefepima	–	–	50 a 150 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Sim	Sim	Sim	Hipersensibilidade

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Cefixima	8 mg/kg/dia, dose única diária Adultos 400 mg/	–	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Cefotaxima	–	–	50 a 100 mg/kg/dia, 4/4 h ou 6/6 h	Sim	Pouco	Adequada	Hipersensibilidade
Cefoxitina	–	–	100 a 200 mg/kg/dia, 6/6 h	Sim	Sim	Não	Hipersensibilidade
Cefprozila	30 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos 500 mg 12/12	–	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Ceftazidima	–	–	60 a 200 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Sim	Pouco	Adequada	Hipersensibilidade
Ceftriaxona	–	50 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	50 a 100 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Cefuroxima	–	–	50 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Sim	Pouco	Não	Hipersensibilidade
Cetoconazol	5 a 10 mg/kg/dia, dose única diária Adultos 200 a 400 mg/dia	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva
Cicloserina	250 mg, 2 ou 3 vezes/dia, em adultos	–	–	Sim	Não	Sim	Neurotóxico
Ciprofloxacino	500 a 750 mg, 12/12 h, em adultos	–	200 a 400 mg, 12/12 h, em adultos	Sim	Sim	Sim	Neurotoxicidade

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Claritromicina	15 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h Adultos 500 mg 12/12 h ou 1 g/dia	–	15 mg/kg/dia, 12/12h ou 24/24 h	Sim	Pouco	Não	Intolerância digestiva
Clindamicina	15 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h Adultos 300 a 600 mg, 8/8 h	20 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Idem	Sim	Sim	Pouco	Diarreia
Cloranfenicol	50 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h Adultos 500 mg a 1 g, 6/6 h	–	Idem	Sim	Sim	Adequada	Hematotóxico
Colistina	–	–	50.000 U/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Sim	Não	Não	Oto e nefrotóxico
Doxiciclina	4 mg/kg/dia 1º dia, 2 mg/kg a seguir, dose única diária Adultos 100 mg 12/12 h	–	–	Sim	Sim	Pouco	Ver tetraciclina
Eritromicina	30 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h Adultos 500 mg 6/6 h	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva
Eritromicina estolato	20 a 30 mgkg/dia, 8/8 h Adultos 500 mg 88 h	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva Hepatotoxicidade
Ertapeném	–	1 g, 24/24 h, em adultos	Idem	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Espiramicina	30 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h Adultos 500 mg 6/6 h	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Estreptomicina	–	20 a 30 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	Idem	Sim	Sim	Pouco	Oto e nefrotóxico
Etambutol	15 a 25 mg/kg/dia, dose única/dia, máximo 1,2 g	–	–	Sim	Sim	Sim	Alteração visual
Etionamida	Tuberculose – 750 mg/dia Hanseníase – 250 mg/dia	–	–	Sim	Sim	Sim	Neurotóxico Hepatotóxico
Fluconazol	100 a 400 mg/dia, em adultos	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Intolerância digestiva
Fosfomicina trometamol	3 g, dose única para cistite em adultos	–	–	Sim	–	–	Náusea (raro)
Fucidina	–	Uso tópico					
Furazolidona	5 a 10 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h Adultos 200 a 400 mg 8/8 h	–	–	Não	Não	Não	Intolerância digestiva
Gentamicina	–	3 a 5 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	Idem	Sim	Sim	Não	Oto e nefrotóxico
Griseofulvina	20 a 30 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h Adultos 1 g/dia	–	–	Sim	Sim	Não	Confusão mental Intolerância digestiva

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Imipeném/cilastatina	–	–	30 a 60 mg/kg/dia, 6/6 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Itraconazol	100 a 600 mg/dia, em adultos	–	Idem	Não	Sim	Pouco	Intolerância digestiva
Ivermectina	100 a 200 mcg/kg, dose única Adultos 6 a 12 mg	–	–	Não	Pouco	Não	Alergia à morte de vermes
Isoniazida	10 mg/kg/dia, máximo 400 mg, dose única/dia	Idem	–	Sim	Sim	Sim	Hepatotóxico
Lincomicina	30 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h	10 a 20 mg/kg/dia, 12/12 h	30 a 50 mg/kg/dia, 12/12 h ou gota/gota	Sim	Sim	Não	Intolerância digestiva
Levofloxacino	250 a 750 mg/dia, dose única diária, em adultos	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Neurotoxicidade
Linezolida	20 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos 600 mg 12/12 h	–	Idem	Sim	Sim	Pouco	Hematotoxicidade
Meropeném	–	–	30 a 100 mg/kg/dia, 8/8 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Metronidazol (em infecções por anaeróbios)	15 mg/kg, 1ª dose; em seguida, 7,5 mg/kg/dose, 6/6 h ou 8/8 h	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Neuropatia Alteração do paladar
Metronidazol (outras indicações)	Dose variável com a indicação clínica	–	Idem	–	–	–	–

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Miconazol	–	Uso tópico	–	–	–	–	Muito tóxico por via sistêmica
Minociclina	4 mg/kg, ª dose; em seguida, 2 mg/kg, 12/12 h	–	–	Sim	Sim	Não	Tonteira ver Tetraciclina
Moxifloxacino	400 mg/dia, dose única diária, em adultos	–	–	Sim	Sim	Sim	Neurotoxicidade
Mupirocina	–	Uso tópico		–	–	–	Irritação local
Neomicina	–	Uso tópico		–	–	–	Por via parenteral nefro e neurotóxico
Nistatina	100.000 a 500.000 U, 4 a 6 vezes ao dia	Uso tópico		–	–	–	Por via parenteral é altamente tóxico
Nitrofurantoína	5 a 10 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos 100 mg, 12/12 h	–	–	Sim	Não	Não	Intolerância digestiva Neurite Pneumonite
Norfloxacino	400 mg, 12/12 h, em adultos	–	–	Sim	Não	Não	Intolerância digestiva
Oxacilina	–	50 a 200 mg/kg/dia, 4/4 h ou 6/6 h	Idem	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Ofloxacino	400 mg, 12/12 h, em adultos	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Neurotoxicidade

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Penicilina G cristalina	–	–	50.000 a 500.000 U/kg/dia, 4/4 h	Sim	Sim	Adequada	Hipersensibilidade
Penicilina G procaína	–	300.000 U, 12/12 h	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Penicilina G benzatina	–	Variável	–	Sim	Não	Não	Hipersensibilidade
Penicilina V	30 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h	–	–	Sim	Pouco	Não	Hipersensiblidade
Pirazinamida	35 mg/kg/dia, máximo 2 g/dia, dose única/dia	–	–	Sim	Sim	Sim	Hepatotóxico
Polimixina B	–	1,5 a 3 mg/kg/dia ou 15.000 a 30.000 U/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	Idem	Sim	Não	Não	Oto e nefrotóxico
Quinupristina/ dalfopristina	–	–	7,5 mg/kg/dose, 8/8 h ou 12/12 h	Não	Sim	Não	Flebite
Rifabutina	300 a 600 mg/dia, em adultos	–	–	Não	Sim	Sim	Hepatotoxicidade

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Rifampicina	10 a 20 mg/kg/dia, 12/12 h. Na tuberculose e na hanseníase, 10 mg/kg, dose única diária	–	–	Sim	Sim	Adequada	Hepatotoxicidade
Rifocina M	–	10 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	–	Sim	Sim	Não	Dor local
Rifocina SV	–	10 a 30 mg/kg/dia, 8/8 h idem	Idem	Sim	Sim	Não	Dor local
Roxitromicina	5 mg/kg/dia, 12/12 h ou dose única	–	–	Não	Sim	Não	Intolerância digestiva
Soframicina	Uso tópico			–	–	–	Por via parenteral, altamente tóxico
Sulfadiazina	75 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h Adulto 500 mg 6/6 h	–	–	Sim	Sim	Sim	Hepatotoxicidade Hipersensibilidade
Sulfametoxazol + trimetoprima	20 a 100 mg/kg/dia, em sulfametoxazol, 12/12 h Adulto = dose variável com a doença	–	Idem	Sim	Sim	Sim	Hepatotoxicidade Hipersensibilidade
Teclozan	Adultos 1,5 g dose única	–	–	–	–	–	–
Teicoplanina	–	Dose inicial por 2 a 4 dias, 12 a 18 mg/kg/dia, 12/12 h. Em seguida, 6 a 9 mg/kg/dia, dose única diária	Idem	Sim	Não	Não	Oto e nefrotóxico

Continua

Tabela 22 (continuação)
Principais Antibacterianos e Antifúngicos em Uso Clínico no Brasil

Antimicrobiano	Via de Administração, Dose e Fracionamento			Concentração			Efeitos Colaterais Principais
	Oral	IM	IV	Urina	Bile	Liquor	
Terbinafina	250 mg/dia, em adultos	–	–	Não	Não	Não	Intolerância digestiva
Tetraciclina	20 a 40 mg/kg/dia, 6/6 h Adulto 500 mg 6/6 h	–	–	Sim	Sim	Não	Intolerância digestiva Hepatotoxicidade Fototoxicidade
Tianfenicol	30 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h Adulto 500 mg 6/6 h	20 a 30 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	Idem	Sim	Sim	Adequada	Intolerância digestiva
Ticarcilina + ác. clavulânico	–	–	200 a 300 mg/kg/dia, em ticarcilina, 4/4 h ou 6/6 h	Sim	Sim	Pouco	Hipersensibilidade
Tigeciclina	–	-	50 mg, de 12/12 h	Sim	Sim	Não	Intolerância digestiva
Tobramicina	–	3 a 5 mg/kg/dia, 12/12 h ou 24/24 h	Idem	Sim	Sim	Não	Oto e nefrotoxicidade
Vancomicina	–	–	40 a 50 mg/kg/dia, 6/6 h ou 12/12 h	Sim	Não	Pouco	Oto e nefrotoxicidade Flebite
Voriconazol	8 mg/kg/dia, 12/12 h	–	8 mg/kg/dia, 12/12 h	Não	Não	Sim	Alteração da visão

Tabela 23
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	A — HELMINTÍASES	
Ancilostomíase	Mebendazol ou albendazol	Nitazoxanida ou pirantel
Angiostrongilíase Abdominal (*A. costaricensis*) Meníngea (*A. cantonensis*)	Sintomático	—
Anisaquíase (infecção por *Anisakis sp.*)	Remoção endoscópica	Tiabendazol + cirurgia
Ascaridíase	Levamisol, mebendazol ou albendazol	Pirantel ou piperazina ou ivermectina ou nitazoxanida
Bacroftose	ver Filariose	—
Capilaríase Intestinal (*C. philippinensis*) Hepática (*C. hepatica*)	 Mebendazol ou albendazol Tiabendazol	 Tiabendazol Albendazol
Cenurose (infecção por larva de *Multiceps multiceps*)	Cirurgia	—
Cisticercose (infecção por larva de *T. solium*)	Praziquantel Albendazol	Cirurgia
Cisto hidático	ver Hidatidose	—
Clonorquíase (infecção por *Clonorchis sinensis*)	Praziquantel	Albendazol Cirurgia biliar, se necessário
Dicrocelíase (infecção hepática por *Dicrocoelium dendriticum*)	Cloroquina	—
Difilobotríase (infecção por *Diphyllobothrium latum*)	Praziquantel	—

Continua

Tabela 23 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	A — HELMINTÍASES	
Dipilidíase (infecção por *Dipylidium caninum*)	Praziquantel	
Dirofilaríase	ver Filariose	—
Distomíase	ver Paragonimíase	—
Dracunculíase (ou Dracontíase)	ver Filariose	—
Equinococose	ver Hidatidose	
Equinostomíase (infecção por *Echinostoma sp.*)	Praziquantel	Cloroquina
Enterobíase	Pirvínio (pamoato) ou mebendazol ou albendazol	Piperazina ou pirantel ou ivermectina ou nitazoxanida
Esparganose (infecção por larvas de *Spirometra sp.* e *Diphyllobotrium sp.*)	Cirurgia	—
Esquistossomose mansônica	Praziquantel	Oxamniquina
Esquistossomose hematóbia	Praziquantel	Metrifonato ou niridazol
Esquistossomose japônica	Praziquantel	Niridazol ou antimoniais trivalentes
Esquistossomose por *S. mekongi* e *S. intercalatum*	Praziquantel	—
Estrongiloidíase	Cambendazol ou ivermectina	Tiabendazol ou albendazol
Fasciolíase (infecção por *Fasciola hepática*)	Triclabendazol	—
Fasciolopsíase (infecção por *Fasciolopsis buski*)	Nitazoxanida	Praziquantel
Filarioses		
Infecção por *W. bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa*	Ivermectina	Dietilcarbamazina
Infecção por *O. volvulus*	Ivermectina	Dietilcarbamazina ou mebendazol + levamisol
Infecção por *Dracunculus medinensis* (dracunculíase)	Metronidazol	Tiabendazol
Infecção por *Dirofilaria immitis* e *D. tenuis*	Cirurgia	—
Infecção por *Mansonella ozzardi* (mansonelose)	Sintomático ivermectina	—
Infecção por *Mansonella perstans* e *M. streptocerca*	Ivermectina ou mebendazol	Dietilcarbamazina

Continua

Tabela 23 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	A — HELMINTÍASES	
Gnatostomíase (infecção por larvas de *Gnatostoma spinigerum*)	ver Larva *migrans* visceral	—
Heterofíase (infecção por *H. heterophyes)*	Praziquantel	Hexilresorcinol ou niclosamida ou befênio ou tetracloretileno
Hidatidose (cisto hidático - infecção por larva de *Echinococcus sp.*)	Albendazol	Mebendazol ou praziquantel Cirurgia com esterilização do cisto com formol ou cetrimide ou iodo ou solução hipertônica
Himenolepíase	Praziquantel	Albendazol ou nitazoxanida
Lagoquilascaríase (infecção por *Lagoquilascaris minor*)	Ivermectina	Cambendazol ou tiabendazol
Larva *migrans* cutânea	Ivermectina	Tiabendazol ou albendazol
Larva *migrans* visceral (toxocaríase, gnatostomíase, e infecção por outras larvas errantes)	Albendazol ou tiabendazol	Dietilcarbamazina
Loíase	ver Filariose	
Mansonelose	ver Filariose	
Metagonimíase (infecção por *Metagonimus yokogawai)*	Praziquantel	Tetracloretileno
Oncocercose	ver Filariose	
Opistorquíase (infecção por *Opistorchis viverrini*)	Praziquantel	Cloroquina ou emetina
Oxiuríase	ver Enterobíase	—
Paragonimíase (infecção por *Paragonimus sp.*)	Praziquantel	Cloroquina
Teníase	Praziquantel ou nitazoxanida	Albendazol ou mebendazol
Toxocaríase	ver Larva *migrans* visceral	
Tricostrongilíase (infecção por *Trichostrongylus sp.*)	Pirantel (pamoato) ou albendazol	Tiabendazol ou piperazina
Tricuríase	Pirantel ou mebendazol ou nitazoxanida	Albendazol ou ivermectina
Triquinelose	Tiabendazol	Mebendazol

Continua

Tabela 23 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	B — PROTOZOOSES	
Amebíase		
Intestinal assintomática ou oligossintomática	Teclozan ou etofamida	Secnidazol ou tinidazol ou metronidazol
Intestinal disentérica. Ameboma. Amebíase extraintestinal	Metronidazol ou tinidazol ou secnidazol ou nimorazol	Cloroquina
Meningite amebiana por amebas de vida livre (*Acanthamoeba sp., Naegleria sp.)*	Anfotericina B	
Babesiose	Quinina + clindamicina	Pentamidina
Balantidíase	Nimorazol ou tinidazol ou secnidazol ou metronidazol	Teclozan ou tetraciclinas
Criptosporidíase	Nitazoxanida	Roxitromicina ou azitromicina
Doença de Chagas	Benzonidazol	Nifurtimox
Doença do sono	ver Tripanossomíase africana	
Giardíase	Secnidazol ou metronidazol ou nimorazol ou tinidazol	Nitazoxanida ou furazolidona
Isosporíase	Nitazoxanida	Sulfametoxazol + trimetoprima ou furazolidona
Leishmaniose tegumentar, cutânea e visceral	Antimoniato de N-metilglucamina ou Antimônio-gliconato de sódio	Anfotericina B ou pentamidina
Malária: *Plasmodium vivax* e *P. ovale*	Cloroquina + primaquina	Artemisinina + lumefantrina Quinina + clindamicina
Malária: *Plasmodium falciparum*	Artemeter + lumefantrina Artesunato + mefloquina	Quinina + tetraciclina Casos graves: Artemeter + Clindamicina Quinina + Clindamicina
Microsporidiose	Albendazol	Metronidazol
Toxoplasmose		
Ganglionar sintomática	Sulfametoxazol + trimetoprima	Espiramicina
Aguda na gestante	Sulfadiazina + pirimetamina ou Clindamicina + pirimetamina (no final da gestação)	Espiramicina (se não houver infecção fetal)
Congênita	Sulfadiazina + pirimetamina	—
No imunocomprometido	Sulfadiazina + pirimetamina	Clindamicina + pirimetamina ou Claritromicina + pirimetamina
Uveíte	Sulfadiazina + pirimetamina	Clindamicina + pirimetamina
Tripanossomíase africana		
Fase inicial (hemolinfática)	Suramina ou eflornitina	Pentamidina
Fase tardia (neurológica)	Melarsoprol	Eflornitina ou triparsamida + suramina
Tripanossomíase americana	ver Doença de Chagas	

Continua

Tabela 23 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
	C — MICOSES	
Absidia (Infecção por)	Ver Mucormicose	
Aspergilose	Itraconazol	Anfotericina B Voriconazol
Blastomicose norte-americana	Anfotericina B	Cetoconazol
Candidíase		
Sistêmica	Anfotericina B + flucitosina	Fluconazol ou itraconazol
Oral	Nistatina ou miconazol	Itraconazol ou fluconazol
Esofagiana	Fluconazol ou itraconazoll	Anfotericina B
Cutânea	Nistatina ou cetoconazol	Itraconazol ou fluconazol
Vaginal	Miconazol ou clotrimazol	Fluconazol ou itraconazol
Onicomicose	Itraconazol	Fluconazol
Coccidioidomicose	Anfotericina B	Cetoconazol ou fluconazol
Cromomicose	Itraconazol ou Itraconazol + flucitosina	Anfotericina B + flucitosina
Dermatofitoses		
Tinhas do corpo, mãos, pés, crural, barba, cabelo	Clotrimazol ou miconazol ou tolciclato ou tolnaftato ou griseofulvina ou cetoconazol	Itraconazol ou fluconazol ou terbinafina
Doença de Jorge Lobo	Cirurgia	—
Esporotricose	Itraconazol	Iodeto de potássio
Histoplasmose	Anfotericina B	Cetoconazol ou itraconazol ou fluconazol
Micetoma maduromicótico	Cirurgia + anfotericina B	Iodeto de potássio
Nocardiose	Sulfametoxazol + trimetoprima	—
Onicomicose		
Por *Candida*	Itraconazol	Fluconazol
Por dermatófitos	Terbinafina ou itraconazol	Griseofulvina ou ciclopirox olamina
Paracoccidioidomicose	Sulfametoxazol + trimetoprima ou itraconazol ou cetoconazol	Anfotericina B
Pneumocistose	Sulfametoxazol + trimetoprima	Pentamidina ou clindamicina + primaquina ou dapsona + pirimetamina ou atovaquona ou trimetrexato
Pitiríase versicolor	Terbinafina ou cetoconazol	Miconazol ou itraconazol ou sulfeto de selênio ou tolnaftato
Tinhas	Ver Dermatofitoses	

Continua

Tabela 23 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
D — INFECÇÕES BACTERIANAS ESPECÍFICAS		
Actinomicose	Penicilina G ou amoxicilina	Tetraciclinas ou eritromicina ou clindamicina
Bartonelose	Penicilina G	Eritromicina ou rifampicina ou cloranfenicol
Bouba	Penicilina G	Tetraciclinas ou eritromicina
Brucelose	Tetraciclinas (doxicilina) + rifampicina	Estreptomicina + tetraciclina ou sulfametoxazol + trimetoprima + estreptomicina
Cancro mole	Azitromicina ou tianfenicol ou ceftriaxona	Sulfametoxazol + trimetoprima ou tetraciclinas (doxiciclina) ou ciprofloxacino
Carbúnculo	Penicilina G ou Doxiciclina	Amoxicilina, ciprofloxacino
Cólera	Tetraciclinas (doxiciclina)	Eritromicina ou sulfametoxazol + trimetoprima
Coqueluche	Eritromicina	Azitromicina ou claritromicina
Difteria	Eritromicina	Penicilina G ou claritromicina
Doença da arranhadura do gato	Azitromicina	Sulfametoxazol + trimetoprima ou tetraciclinas (doxiciclina)
Doença meningocócica	Penicilina G ou ampicilina	Ceftriaxona ou cloranfenicol
Donovanose	Tetraciclinas (doxiciclina) ou azitromicina	Ciprofloxacino ou eritromicina ou tianfenicol
Febre tifoide	Cetriaxona ou ciprofloxacino ou levofloxacino	Cloranfenicol
Gonorreia	Ceftriaxona	Ciprofloxacino
Hanseníase	Rifampicina + dapsona + clofazimina	Rifampicina + ofloxacino + minociclina
Legionelose	Azitromicina ou claritromicina	Levofloxacino ou moxifloxacino
Leptospirose	Penicilina G	Ampicilina ou tetraciclinas
Linfogranuloma venéreo	Azitromicina	Tianfenicol ou sulfametoxazol + trimetoprima ou tetraciclinas (doxiciclina)
Listeriose	Ampicilina	Penicilina G ou sulfametoxazol + trimetoprima ou rifampicina

Continua

Tabela 23 (continuação)
Opções de Terapêuticas para Infecções Microbianas e Parasitárias

Tipo de Infecção	Drogas de Primeira Escolha	Drogas de Segunda Escolha
D — INFECÇÕES BACTERIANAS ESPECÍFICAS		
Meningococcemia	ver Doença meningocócica	
Peste	Tetraciclinas (doxiciclina) ou estreptomicina	Cloranfenicol
Pinta	Penicilina G	Tetraciclinas
Sífilis	Penicilina G	Eritromicina ou tetraciclinas ou azitromicina ou tianfenicol
Tétano	Penicilina G	Tetraciclinas
Tracoma	Azitromicina Pomada de tetraciclina	Tetraciclinas ou eritromicina
Tuberculose	Rifampicina + pirazinamida + isoniazida + etambutol	Estreptomicina + etambutol + levofloxacino
E — VIROSES		
Citomegalia	Ganciclovir	Foscarnet ou cidofovir
Hepatite B	Lamivudina	Ver texto de drogas antivirais
Hepatite C	Ribavirina	—
Herpes simples		
Ceratoconjuntivite	Aciclovir	Trifluridina ou idoxuridina
Labial	Aciclovir	Fanciclovir ou valaciclovir
Genital	Aciclovir	Fanciclovir ou valaciclovir
Neonatal	Aciclovir	Vidarabina
Encefalite	Aciclovir	Vidarabina
Imunodeficiência humana	Zidovudina + lamivudina + efavirenz	Ver texto de drogas antirretrovirais
Influenza	Zanamivir ou oseltamivir	Amantadina
Sincicial respiratório	Vidarabina	—
Varicela-zóster	Aciclovir	Vidarabina

Tabela 24
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
1 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIBACTERIANOS DE AÇÃO SISTÊMICA					
Penicilinas					
	Penicilina G cristalina	**Benzilpenicilina– RENAME**	1.000.000 U e 5.000.000 U	Frasco-ampola	IV
		Benzilpenicilina potássica – genérico	5.000.000 U	Frasco-ampola	IV
		Benzilpenicilina potássica, Penicilina G potássica cristalina, Megapen	1.000.000 U 5.000.000 U 10.000.000 U	Frasco-ampola	IV
	Penicilina G procaína	**Benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica – RENAME**	300.000 U + 100.000 U	Frasco-ampola	IM
		Despacilina, Wycillin etc.	300.000 U (+ 100.000 U penic. crist.)	Frasco-ampola	IM
	Penicilina G benzatina	**Benzilpenicilina benzatina – RENAME**	600.000 U 1.200.000 U	Frasco-ampola	IM
		Benzetacil, Longacilin etc.	600.000 U 1.200.000 U 2.400.000 U	Frasco-ampola	IM
	Oxacilina	**Oxacilina – RENAME**	500 mg	Frasco-ampola	IM e IV
		Oxacilina sódica – genérico	500 mg	Frasco-ampola	IM e IV
		Staficilin N	500 mg	Frasco-ampola	IM e IV

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Penicilinas (Continuação)					
	Ampicilina	**Ampicilina – RENAME**	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Ampicilina – genérico	500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	Oral
			500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Amplacilina, Binotal etc.	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
			500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	Oral
	Amoxicilina	**Amoxicilina – RENAME**	500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	Oral
		Amoxicilina – genérico	500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	Oral
			125 mg/5 ml		Oral
		Amoxil, Novocilin etc.	500 mg	Cápsula	Oral
			250 mg/5 ml	Suspensão	
	Amoxicilina + clavulanato	Amoxicilina + Clavulanato de potássio – genérico	500 (+125) mg	Cápsula	Oral
			250 (+62,5) mg	Suspensão	Oral
			875 mg BD	Comprimido	Oral
		Clavulin, Clavoxil etc.	500 (+125) mg	Cápsula	Oral
			250 (+ 62,5) mg	Suspensão	Oral
			875 mg BD	Comprimido	Oral
			1g (+ 200 mg)	Frasco-ampola	IV
	Ampicilina + sulbactam	*Unasyn*	1,5 (1+ 0,5) g	Frasco-ampola	M e IV
			3 (2 + 1) g		
	Amoxicilina + Sulbactam	*Trifamox*	1 (0,5+0,5) g	Cápsula	Oral
			500 (250+250) mg	Cápsula e suspens	Oral
			250 (125+125) mg	Suspensão	Oral
			750 (500+259) mg	Frasco-ampola	IV
			1,5 (1+0,5) g	Frasco-ampola	IV
	Piperacilina + tazobactam	Piperacilina sódica + tazobactam – genérico	4,5 g	Frasco-ampola	IV
		Tazocin	2,25 (2g+250mg) g	Frasco-ampola	IV
			4,5 (4g+ 500 mg) g		
Cefalosporinas – 1ª Geração					
	Cefalotina	Cefalotina sódica – genérico	1 g	Frasco-ampola	IV
		Keflin	1 g	Frasco-ampola	IV
	Cefazolina	**Cefazolina – RENAME**	1 g	Frasco-ampola	IV
		Cefazolina sódica – genérico	1 g	Frasco-ampola	IV
		Kefazol	1 g	Frasco-ampola	IV

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Cefalosporinas – 1ª Geração (continuação)					
	Cefalexina	**Cefalexina – RENAME**	500 mg 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
		Cefalexina – genérico	500 mg	Cápsula	Oral
		Keflex, Ceporexin etc.	500 mg 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
	Cefadroxil	Cefradoxil – genérico	500 mg 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
		Cefamox, Drocef	500 mg e 1g 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
Cefalosporinas – 2ª Geração					
	Cefuroxima	*Zinacef*	750 mg	Frasco-ampola	IM e IV
	Cefoxitina	Cefoxitina sódica – genérico	1 g	Frasco-ampola	IV
		Mefoxin, Foxtil	1 e 2 g	Frasco-ampola	IV
	Axetil cefuroxima	Axetil cefuroxima – generic	125 e 250 mg/5 ml 250 e 500 mg	Suspensão Comprimido	Oral
		Zinnat	250 e 500 mg	Comprimido	Oral
Cefalosporinas – 3ª Geração					
	Cefotaxima	Cefotaxima sódica – genérico	500 mg e 1g	Frasco-ampola	IM e IV
		Claforan etc.	250 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
	Ceftriaxona	**Cefriaxona – RENAME** Ceftriaxona sódica– genérico	250 mg, 500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Rocefin, Triaxin etc.	250 mg, 500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
	Ceftazidima	**Ceftazidima – RENAME**	1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Ceftazidima – genérico	1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Fortaz, Cetaz etc.	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
Cefalosporinas – 4ª Geração					
	Cefepima	*Maxcef*	1 e 2 g	Frasco-ampola	IM e IV

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Carbapenemas					
	Imipeném/ Cilastatina	*Tienam*	500 mg	Frasco-ampola	IM e IV
	Meropeném	*Meronem*	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
	Ertapeném	*Invanz*	1 g	Frasco-ampola	IV
Monobactâmicos					
	Aztreonam	*Azactam*	500 mg e 1 g	Frasco-ampola	IM e IV
Aminoglicosídeos					
	Estreptomicina	**Estreptomicina – RENAME**	1 g	Frasco-ampola	IM e IV
		Sulfato de Estreptomicina	1 g	Frasco-ampola	IM e IV
	Gentamicina	**Gentamicina – RENAME**	20 mg e 80 mg	Ampola	IM e IV
		Sulfato de gentamicina – genérico	80, 160 e 280 mg	Ampola	IM e IV
		Garamicina, Gentamicin etc.	20, 40, 80, 160, 240 e 280 mg	Ampola	IM e IV
	Amicacina	**Amicacina – RENAME**	100 e 500 mg	Ampola	IM e IV
		Sulfato de amicacina – genérico	100, 250 e 500 mg	Ampola	IM e IV
		Amicilon	100, 250 e 500 mg	Ampola	IM e IV
Glicopeptídeos					
	Vancomicina	Cloridrato de vancomicina – genérico	500 mg	Ampola	IV
		Vancocina etc.	500 mg	Ampola	IV
	Teicoplanina	*Targocid*	200 e 400 mg	Ampola	IM e IV
Tetraciclinas					
	Tetraciclina	*Tetrex etc.*	500 mg	Cápsula	Oral
	Doxicilina	**Doxiciclina – RENAME**	100 mg	Drágea	Oral
		Cloridrato de doxiciclina – genérico	100 mg	Comprimido	Oral
		Vibramicina, Prodil	100 mg	Comprimido	Oral

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Tetraciclinas (continuação)					
	Minociclina	**Minociclina – RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
		Minomax, Minoderm	100 mg	Comprimido	Oral
	Tigeciclina	*Tygacil*	50 mg	Fraco-ampola	IV
Anfenicóis					
	Cloranfenicol	**Cloranfenicol – RENAME**	250 mg 125 mg/5 ml 500 mg	Cápsula Xarope/suspensão Frasco-ampola	Oral Oral IV
		Succinato sódico de cloranfenicol-genérico	1 g	Frascoampola	IV
		Quemicetina, Vixmicina	500 mg 1 g	Cápsula Frasco-ampola	Oral IV
	Tianfenicol	*Glitisol*	500 mg 2,5 g	Cápsula Granulado	Oral Oral
Macrolídeos, Azalídeos e Cetolídeos					
	Eritromicina	**Eritromicina – RENAME**	250 mg 125 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
		Pantomicina, Ilosone etc.	500 mg 250 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
	Espiramicina	*Rovamicina*	250 e 500 mg	Cápsula	Oral
	Claritromicina	**Claritromicina – RENAME**	250 mg	Cápsula	Oral
		Claritromicina – genérico	250 e 500 mg	Comprimido	Oral
		Klaricid etc.	500 mg 125 e 250 mg/5 ml 500 mg	Comprimido/UD Suspensão Frasco-ampola	Oral Oral IV
	Azitromicina	*Zitromax, Clindal etc.*	250 mg 500 mg 200 mg/5 ml 500 mg	Cápsula Comprimido Suspensão Frasco-ampola	Oral Oral Oral IV
Lincosamidas					
	Clindamicina	Clindamicina – genérico	300 mg	Ampola	IV
		Dalacin etc.	300 mg 300, 600 e 900 mg	Cápsula Ampola	Oral IV

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Lincosamidas (continuação)					
	Lincomicina	*Frademicina, Linco-Plus etc.*	500 mg 250 mg/5 ml 300 e 600 mg	Cápsula Xarope Ampola	Oral IM e IV
Rifamicinas					
	Rifampicina	**Rifampicina – RENAME**	300 mg 100 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
		Rifampicina + isoniazida – RENAME	300 mg + 200 mg	Cápsula	Oral
		Rifaldin etc.	300 mg 100 mg/5 ml	Cápsula Suspensão	Oral Oral
	Rifocina SV	*Rifocina spray*	*Spray*	*Spray*	Tópica
Quinolonas					
	Ác. pipemídico	*Pipurol, Pipram etc.*	400 mg	Comprimido	Oral
	Norfloxacino	Norfloxacino – genérico	400 mg	Comprimido	Oral
		Floxacin, Respexil	400 mg	Comprimido	Oral
	Ofloxacino	*Floxtat, Ofloxan etc.*	200 mg 400 mg	Comprimido Ampola	Oral IV
	Ciprofloxacino	**Ciprofloxacino – RENAME**	250 e 500 mg	Comprimido	Oral
		Ciprofloxacino – genérico	250 e 500 mg	Comprimido	Oral
		Cipro, Procin etc.	250 e 500 mg 100 e 200 mg	Comprimido Ampola	Oral IV
	Levofloxacino	*Levaquin Tavanic*	250 e 500 mg	Ampola e Comprimido	IV Oral
	Moxifloxacino	*Avalox*	400 mg	Ampola e Comprimido	IV Oral
Oxazolidinonas					
	Linezolida	*Zyvox*	600 mg	Comprimido Bolsa injetável	Oral IV
Sulfamidas					
	Sulfadiazina	**Sulfadiazina – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
		Sulfadiazina	500 mg	Comprimido	Oral

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Sulfamidas (continuação)					
	Sulfametoxazol+ Trimetoprima (cotrimoxazol)	**Sulfametoxazol + Trimetoprima – RENAME**	400 mg + 80 mg 200 mg + 40 mg/ 5 ml 400 mg + 80 mg	Comprimido Suspensão Ampola	Oral Oral IV
		Sulfametoxazol + Trimetoprima – genérico	400 mg + 80 mg 400 mg + 80 mg	Comprimido Ampola	Oral IV
		Bactrim, Infectim, Espectrim etc.	400 mg + 80 mg 800 mg + 160 mg 200 mg + 40 mg 400 mg + 80 mg	Comprimido Comprimido Dose Dupla (reforçado) Suspensão Ampola	Oral Oral Oral IV
Sulfonas					
	Dapsona-DDS	**Dapsona – RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
Nitrofuranos					
	Nitrofurantoína	*Macrodantina*	100 mg	Cápsula	Oral
Bismuto					
	Bismuto coloidal	*Peptulan*	120 mg	Comprimido	Oral
Antituberculose					
	Rifampicina	ver Rifamicinas			
	Isoniazida	**Isoniazida – RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
	Pirazinamida	**Pirazinamida – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
	Etambutol	**Etambutol – RENAME**	400 mg 125 mg/5 ml	Comprimido Xarope	Oral Oral
	Terizidona	**Terizidona – RENAME**	250 mg	Cápsula	Oral
	Etionamida	**Etionamida – RENAME**	250 mg	Comprimido	Oral
	Estreptomicina	Ver aminoglicosídeos			
Anti-hanseníase					
	Rifampicina	ver Rifamicinas			
	Dapsona	ver Sulfonas			
	Ofloxacino	ver Quinolonas			
	Clofazimina	**Clofazimina – RENAME**	100 mg	Cápsula	Oral
	Minociclina	ver Tetraciclinas			
Antianaeróbios					
	Clindamicina	ver Lincosamidas			
	Cloranfenicol	ver Propanodiol			

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
	Metronidazol	**Metronidazol – RENAME**	250 e 500 mg 200 mg/5 ml 500 mg	Comprimido Suspensão Ampola	Oral Oral IV
		Flagyl, Metronide etc.	250 e 400 mg 200 mg/5 ml 500 mg	Comprimido Suspensão Frasco	Oral Oral IV
	2 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIBACTERIANOS DE AÇÃO TÓPICA				
Isolados					
	Rifocina	*Rifocina spray*		*Spray*	Tópica
	Sulfadiazina de prata	*Dermazine etc.*		Pomada	Tópica
	Gentamicina	*Garamicina etc.*		Creme Colírio Pomada oftálmica	Tópica
	Neomicina	*Neomicina etc.*		Pomada	Tópica
	Tobramicina	*Tobrex*		Pomada Solução oftálmica	Tópica
	Mupirocina	*Bactroban*		Creme	Tópica
	Fucidina	*Verutex*		Creme	Tópica
	Prata	*Argirol etc.*		Colírio	Tópica
	Metenamina	*Sepurin etc.*		Comprimido	Oral
	Polimixina B	*Lidosporin*		Gotas otológicas	Tópica
Associados					
	Neomicina + Bacitracina	*Cicatrene, Nebacetin etc.*		Pomada creme	Tópica
	Neomicina + Polimixina B	*Otosporin etc.*		Gotas otológicas	Tópica
	Neomicina + Clostebol	*Novaderm, Trofodermin*		Creme cicatrizante	Tópica
	3 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIFÚNGICOS DE AÇÃO SISTÊMICA				
Poliênicos					
	Anfotericina B deoxicolato (convencional)	**Anfotericina B – RENAME**	50 mg	Frasco-ampola	IV
		Anforicin B, Unianf	50 mg	Frasco-ampola	IV
	Anfotericina B lipídica	*Ambisome Abelcet*	50 mg	Frasco-ampola	IV
Azóis Antifúngicos					
Imidazóis					
	Cetoconazol	**Cetoconazol – RENAME**	200 mg	Comprimido	Oral
		Cetoconazol – genérico	200 mg	Comprimido	Oral
		Nizoral, Candoral etc.	200 mg	Comprimido	Oral

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Tiazóis					
	Fluconazol	**Fluconazol – RENAME**	100 mg 200 mg	Cápsula Frasco	Oral IV
		Fluconazol - genérico	150 mg	Cápsula	Oral
		Zoltec, Zelix etc.	100 mg 50 mg/5 ml 200 mg	Capsula Suspensão Frasco	Oral Oral IV
	Itraconazol	Itraconazol – genérico	100 mg	Cápsula	Oral
		Sporanox, Itrazol	100 mg	Cápsula	Oral
	Voriconazol	*VFend*	50 mg 200 mg	Comprimido Cápsula Ampola	Oral Oral IV
Outros					
	Flucitosina	**Flucitosina – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
	Caspofungina	*Cancidas*	50 mg e 70 mg	Frasco-ampola	IV
	Griseofulvina	**Griseofulvina – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
		Fulcin, Sporostatin	500 mg	Comprimido	Oral
	Cotrimoxazol	ver Sulfonamida			
	Iodeto de potássio	*Iodeto de potássio*	Solução saturada	Solução	Oral
	Dapsona	ver Sulfonas			
Antipneumocistose					
	Cotrimoxazol	ver Sulfamidas			
	Pentamidina	**Pentamidina – RENAME**	300 mg	Ampola	IV
	Clindamicina + primaquina	Ver lincosamidas Ver antimaláricos			
	4 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIFÚNGICOS DE AÇÃO TÓPICA				
Isolados					
	Nistatina	**Nistatina – RENAME**		Suspensão	Oral
		Nistatina – genérico		Suspensão	Oral
		Micostatin, Tricocet etc.		Drágea Suspensão Pastilha Creme	Oral Oral Oral Tópico
	Cetoconazol	*Nizoral, Cetonax etc.*		Creme Xampu	Tópica

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
	Clotrimazol Miconazol Tioconazol	*Canesten,* *Daktarin* *Tralen etc.*		Creme Solução Pó	Tópica
	Isoconazol			Gel	
	Tolciclato	*Tolmicol*		Creme Loção Pó	Tópica
	Violeta de genciana	*Violeta de genciana*		Solução	Tópica
Associados					
	Tolnaftato	*Quadriderm*		Creme	Tópica
	Anfotericina B	*Talsutin*		Creme	Tópica
5 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTIPROTOZOÁRIOS DE AÇÃO SISTÊMICA					
Amebíase e Outros Protozoários Intestinais (Giárdia, Tricomonas, Balantídeo)					
	Metronidazol	ver Antibióticos Antianaeróbios			
	Tinidazol	ver Antibióticos Antianaeróbios			
	Secnidazol	*Secnidal, Secnizol etc.*	500 mg 450 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
	Teclozan	*Falmonox*	500 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
	Etofamida	*Kitnos*	500 mg 100 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
Malária					
	Cloroquina	**Cloroquina – RENAME**	150 mg 150 mg	Comprimido Ampola	oral IV
	Amodiaquina	**Amodiaquina – RENAME**	150 mg	Comprimido	Oral
	Primaquina	**Primaquina – RENAME**	15 mg	Comprimido	Oral
	Quinina	**Sulfato de Quinino – RENAME**	500 mg 500 mg	Comprimido Ampola	Oral IV
	Mefloquina	**Mefloquina – RENAME**	250 mg	Comprimido	Oral
	Artemisinina	**Artesunato – RENAME** **Artemeter – RENAME**	50 mg 200 mg 60 mg 80 mg	Comprimido Supositório Ampola Ampola	Oral Anal IV IM
	Artemeter + lumefantrina	**Coartemeter – RENAME**	20 mg + 120 mg	Comprimido	Oral
	Artesunato + mefloquina	**RENAME**	25 mg + 50 mg 100 mg + 200 mg	Comprimido infantil Comprimido adulto	Oral

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Antileishmaniose					
	Antimoniato de meglumina	**Glucantime – RENAME**	425 mg	Ampola	IM e IV
	Anfotericina B	ver Poliênicos em Antifúngicos			
	Pentamidina	ver Antipneumocistose			
	Miltefosina	*Impavido*	10 e 50 mg	Comprimido	Oral
Toxoplasmose					
	Sulfadiazina + pirimetamina	**Sulfadiazina** **Pirimetamina – RENAME**	500 mg 25 mg	Comprimido Comprimido	Oral
		Daraprim	25 mg	Comprimido	Oral
	Clindamicina	ver Lincosamidas			
	Espiramicina	ver Macrolídeos			
	Claritromicina	ver Macrolídeos			
Anticriptosporídeo					
	Roxitromicina	*Rulid, Rotram etc.*	300 mg	Comprimido	Oral
	Nitazoxanida	*Anita*	500 mg 250 mg	Comprimido Solução	Oral Oral
Doença de Chagas					
	Benznidazol	*Benznidazol* – **RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
		Rochagan	100 mg	Comprimido	Oral
Isosporíase					
	Cotrimoxazol	ver Sulfamidas			
	Nitazoxanida	ver criptosporídeos			
	Furazolidona	*Giarlan*	200 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
Microsporídeo					
	Albendazol	*Zentel, Zolben etc.*	200 mg 40 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
		6 – QUIMIOTERÁPICOS ANTIVIRAIS			
Nucleosídeos					
	Aciclovir	**Aciclovir – RENAME**	200 mg 250 mg	Comprimido Frasco-ampola	Oral IV
		Zovirax, Aviral etc.	200 mg 400 mg 250 mg Pomada oftálmica Creme	Comprimido Comprimido Frasco Pomada Creme	Oral Oral IV Tópica Tópica

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
	Ganciclovir	**Ganciclovir – RENAME**	500 mg	Frasco	IV
		Cymevene	500 mg	Frasco	IV
	Valganciclovir	*Valcyte*	450 mg	Comprimido	Oral
Outros					
	Foscanet	*Foscavir*	12 g	Frasco	IV
Antirretrovirais Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa					
	Zidovudina (AZT)	**Zidovurina – RENAME**	100 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
		Retrovir, Zidovir etc.	100 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
	Didanosina (ddI)	**Didanosina – RENAME**	100 mg	Comprimido	Oral
		Videx, Didax etc.	100 mg	Comprimido	Oral
	Estavudina (d4T)	**Estavudina – RENAME**	30 e 40 mg	Comprimido	Oral
		Zeritavir	30 e 40 mg	Comprimido	Oral
	Lamivudina (3TC)	**Lamivudina – RENAME**	150 mg	Comprimido	Oral
		Epivir	150 mg	Comprimido	Oral
	Abacavir	**Abacavir – RENAME**	300 mg	Comprimido	Oral
		Ziagenavir	300 mg	Comprimido	Oral
Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa					
	Nevirapina	**Nevirapina – RENAME**	200 mg	Comprimido	Oral
		Viramune	200 mg	Comprimido	Oral
	Efavirenz	**Efavirenz – RENAME**	200 mg	Comprimido	Oral
		Stocrin	200 mg	Comprimido	Oral
	Delavirdina	**Delavirdina – RENAME**	200 mg 50 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral
		Rescriptor			

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
Nucleotídeo Inibidor da Transcriptase Reversa	Tenofovir	**Tenofovir – RENAME** *Viread*	300 mg	Comprimido	Oral
Inibidores da Protease					
	Indinavir	**Indinavir – RENAME** *Crixivan*	400 mg 400 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
	Ritonavir	**Ritonavir – RENAME** *Norvir*	100 mg 100 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
	Nelfinavir	**Nelfinavir – RENAME** *Viracept*	250 mg 250 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
	Fosamprenavir	**Fosampenavir – RENAME** *Telzir*	600 mg 600 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
	Atazanavir	**Atazanavir – RENAME** *Reyataz*	200 mg 150 mg	Comprimido	Oral
	Lopinavir + Ritonavir	**Lopinavir/ Ritonavir – RENAME** *Kaletra*	133,3 mg + 33,3 mg 80 mg + 20 mg	Comprimido Suspensão	Oral
	Darunavir	*Prezista*	300 mg	Comprimido	Oral
	Tipranavir + Ritonavir	*Aptivirus*	500 mg + 200 mg	Cápsulas	Oral
Inibidores da fusão					
	Enfuvirtida	*Fuzeon*	108 mg	Frasco ampola	SC
Inibidores da entrada					
	Maraviroque	*Celsentri*	300 mg	Comprimido	Oral
Inibidores da integrase					
	Raltegravir	*Isentress*	400 mg	Comprimido	Oral
	Dolutegravir	Em lançamento	50 mg	Comprimido	Oral
	Elvitegravir + ritonavir	Em lançamento	150 mg + 100 mg	Cápsula	Oral
7 – ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS ANTI-HELMÍNTICOS					
Benzimidazóis					
	Tiabendazol	**Tiabendazol – RENAME** *Thiaben, Thianax etc.*	500 mg 250 mg/5 ml 500 mg 250 mg/5 ml	Comprimido Suspensão Comprimido Suspensão	Oral Oral Oral Oral
	Cambendazol	*Cambem*	180 mg 30 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
	Mebendazol	**Mebendazol – RENAME**	100 mg 100 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
		Pantelmin, Sirben etc.	100 mg 100 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
	Albendazol	**Albendazol – RENAME**	200 mg 200 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
		Zentel, Zolben etc.	200 mg 200 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
Fenilimidazóis					
	Levamisol	*Ascaridil, Cofasol etc.*	150 mg 80 mg/5 ml	Comprimido Suspensão	Oral Oral
Piperazina					
	Piperazina	*Xarope de Piperazina etc.*	500 mg/5 ml	Xarope	Oral
	Dietilcarbamazina	**Dietilcarbamazina – RENAME**	50 mg	Comprimido	Oral
		Hetrazan	50 mg	Comprimido	Oral
Quinoleínas					
	Oxamniquina	*Mansil*	250 mg 250 mg/5 ml	Comprimido Xarope	Oral Oral
	Praziquantel	**Praziquantel – RENAME**	500 mg	Comprimido	Oral
		Cisticid, *Cestox*	500 mg 150 mg	Comprimido Comprimido	Oral Oral
Avermectinas					
	Invermectina	**Invermectina – RENAME**	6 mg	Comprimido	Oral
Nitrotiazóis					
	Nitazoxanida	*Annita*	500 mg 100 mg/5 ml	Comprimidos Suspensão	Oral Oral

Continua

Tabela 24 (continuação)
Apresentações dos Antibióticos e Quimioterápicos Disponíveis no Brasil

Grupo Farmacológico	*Princípio Ativo*	*Produto Farmacêutico*	*Formulação*	*Apresentação*	*Via de Adm.*
		8 – DEGERMANTES			
Antissépticos Tópicos					
	Iodo – tintura	*Tintura de Iodo*		Líquido	Tópica
	Providona – iodo	*Povidine etc.*		Líquido	Tópica
	Clorexidina	*Chlorohex,* *Silvex etc.*		Creme Sabão líquido	Tópico
	Triclosan	*Fisohex*		Sabão líquido	Tópica
	Permanganato de potássio	*Permanganato de potássio*		Pó para solução Pastilhas para solução	Tópica Tópica

Obs.: Na relação dos produtos farmacêuticos, em negrito, estão os medicamentos que constam da relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde do Brasil e que podem ser disponíveis em centros médicos governamentais de atendimento à saúde. Grifados estão os medicamentos disponíveis em apresentações farmacêuticas genéricas, isto é, com a garantia de qualidade da Lei 9.787/99 e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde do Brasil. Em itálico, estão exemplos de especialidades farmacêuticas comercializadas no Brasil contendo o princípio ativo (substância química) dos diferentes antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos e de antissépticos tópicos.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Lista de Medicamentos Genéricos. Atualizada até 30/01/2013; Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8ca559804e5f54a09761dfd762e8a5ec/Registrados_por_ordem_alfabetica_DCB.pdf?MOD=AJPERES_2008.pdf); JBM. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2012/13. 40ª ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2012.